

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON  
- MEDECINE -  
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1978 - N° <sup>#</sup> 350

**L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE**  
**(Syndrome de SHY-DRAGER**  
**et hypotension orthostatique idiopathique).**  
**Etude physiologique et biologique**  
**de 8 observations.**

**THESE**

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Septembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques NINET

*Interne des Hôpitaux de Lyon*

né le 17 Octobre 1950

à LYON 6° (Rhône)





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON  
- MEDECINE -  
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

---

Année 1978 - N°

**L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE**  
**(Syndrome de SHY-DRAGER**  
**et hypotension orthostatique idiopathique).**  
**Etude physiologique et biologique**  
**de 8 observations.**

**THESE**

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Septembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**Jacques NINET**

*Interne des Hôpitaux de Lyon*

né le 17 Octobre 1950

à LYON 6° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON  
- MEDICINE -  
D. E. R. GRACIE-BLANCHE

Présentée par M. W.

L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE  
(Syndrome de SHY-DRAGER  
et hypertension orthostatique idiopathique)  
Étude physiologique et biologique  
de 8 observations.



THÈSE

à l'Université Claude-Bernard - LYON  
se trouve déposée à la Faculté de Médecine  
pour être mise à la disposition des lecteurs

Jacques WILLET  
né le 15 Octobre 1900  
à LYON (France)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I  
UER MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice-Président : Pr. E. ELBAZ

Deuxième vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième vice-Président : M. P. BRULA

-----  
Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. Le Docteur B. SALLE (MCA)  
ALEXIS-CARREL : Directeur M. Le Professeur R. MORNEX  
SUD-OUEST : Directeur M. Le Professeur J. NORMAND  
LYON -NORD : Directeur M. Le Docteur J. P. NEIDHARDT  
Directeur Honoraire: M. Le Professeur  
A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur M. Le Docteur J. P. REVILLARD (M. C. A.)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur M. Le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur M. Le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur M. Le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'U.E.R. M. Le Docteur J. J. COMTET  
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur M. Le Professeur P. PICARD

PHYSIQUE : Directeur M. Le Professeur DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur M. Le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur M. Le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur M. Le Professeur J. F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°1 : Directeur M. Le  
Professeur A. VILLE.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°2 : Directeur M. J. GALLET  
( Directeur ENSAM)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur M. Le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur M. Le Professeur G. COMTE-BELLOT

OBSERVATOIRE : Directeur M. G. MONNET (Astronome Adjoint)

=====



Examineurs de la thèse :

Président : Professeur B. SCHOTT

Assesseurs: Professeur M. PONT  
Professeur J.P. DELAHAYE  
Professeur J. PASQUIER  
Professeur Agrégé D. MICHEL



#### A MES PARENTS

Ils m'ont donné l'exemple du travail et de l'honnêteté. Que cette thèse soit le modeste témoignage de toute l'affection et l'infinie reconnaissance que je leur porte.

#### A MA FEMME

Sa patience jamais prise en défaut, son aide morale constante m'ont beaucoup aidé dans l'élaboration de ce travail. Qu'il soit pour elle un gage de mon profond amour.

#### A MON FILS

En témoignage de ma tendresse

#### A MA SOEUR

Malgré ses activités très prenantes, elle a bien voulu m'aider dans la mise en page de cet ouvrage sans ménager ses forces et ses heures de détente. Qu'elle trouve ici la marque de ma fidèle affection.

#### A MON FRERE

#### A MES BEAUX PARENTS

Ils m'ont toujours accueilli avec une extrême bienveillance. Que ce travail témoigne de ma gratitude et de mon affection

#### A MES BEAUX-FRERES ET BELLE SOEUR

#### A MON ONCLE, le Professeur Louis ROCHE

Il a guidé mes premiers pas dans le monde médical. J'espère lui faire toujours honneur pour prouver ma reconnaissance et mon affection.

#### A TOUTE MA FAMILLE

#### A TOUTE MA BELLE FAMILLE

#### A TOUS MES AMIS



A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Bernard SCHOTT

J'ai eu le privilège de passer un semestre d'internat dans son service. La gentillesse de son accueil, la variété et l'étendue de ses connaissances me font regretter de n'avoir pas été plus longtemps son élève.

Il a bien voulu me confier la réalisation de ce travail. J'espère ne pas l'avoir déçu.

Qu'il soit assuré de mon très respectueux attachement.



A MES JUGES

Monsieur le Professeur Maurice PONT

Je n'ai malheureusement pas eu la chance d'être son élève.  
Néanmoins le sujet de ma thèse lui est particulièrement  
familier et ses travaux m'ont considérablement aidé.  
Je suis fier de l'honneur qu'il me fait en acceptant de me juger.  
Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean Pierre DELAHAYE

Au cours d'un semestre d'internat passé sous sa bienveillante  
autorité, sa rigueur et son souci de perfection dans la démar-  
che diagnostique et l'attitude thérapeutique furent pour moi  
un enseignement de tous les instants.  
Il m'a fait l'honneur d'accepter ma collaboration future et je  
mesure tout le prix de l'assistance qu'il m'accorde.  
Qu'il me permette de lui faire part de ma reconnaissance et de  
mon fidèle attachement.



Monsieur le Professeur Jean PASQUIER

Deux semestres d'externat et un semestre d'internat passés dans son service ont déterminé l'orientation de mes études médicales. J'ai été séduit par ses très grandes facultés d'enseignement, son esprit de synthèse et la sûreté de son diagnostic mais aussi par la qualité des relations humaines qu'il entretient à l'hôpital. Il m'a toujours accueilli avec une extrême bienveillance et ne m'a ménagé ni ses conseils, ni ses encouragements. C'est pourquoi je suis fier de pouvoir encore travailler à ses côtés pendant mon clinicat en espérant justifier sa confiance et mériter son estime. Qu'il trouve ici le gage de mon respectueux dévouement.

Monsieur le Professeur Agrégé Daniel MICHEL

Il m'a suggéré ce travail et guidé tout au long de sa réalisation, ne m'épargnant ni son temps ni ses conseils. Je suis heureux de le compter parmi mes juges et le remercie pour la gentillesse et l'indulgence dont il a toujours fait preuve à mon égard tout au long d'un semestre d'internat. Qu'il me soit permis de lui exprimer ma vive gratitude et ma respectueuse admiration.



## A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

### Externat

Monsieur le Professeur J. PASQUIER  
Monsieur le Professeur J. CIBERT  
Monsieur le Professeur L. DURAND  
Monsieur le Professeur Agrégé J. CIBERT  
Monsieur le Professeur J. MOTIN  
Monsieur le professeur Agrégé P. BOULETREAU  
Monsieur le Professeur A. PERRIN , in memoriam.  
Monsieur le Professeur P. MONNET  
Monsieur le Professeur B. SALLE  
Monsieur le Professeur Agrégé N. PHILIPPE

### Internat

Monsieur le Professeur G. RIFFAT  
Monsieur le Professeur L. ROCHE  
Monsieur le Professeur M. COLIN  
Monsieur le Professeur Agrégé J. VEDRINNE  
Monsieur le Professeur J.C. KALB  
Monsieur le Professeur J. PASQUIER  
Monsieur le Professeur B. SCHOTT  
Monsieur le Professeur Agrégé M. TRILLET  
Monsieur le Professeur Agrégé D. MICHEL  
Monsieur le Professeur R. FROMENT  
Monsieur le Professeur Agrégé A. FROMENT  
Monsieur le Professeur J.P. DELAHAYE  
Monsieur le Professeur Agrégé H. MILON  
Monsieur le Professeur A. GONIN  
Monsieur le Professeur Agrégé J. DELAYE



A MES MAITRES DU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE

Monsieur le Professeur G. FAUCON

Monsieur le Professeur Agrégé J.C. EVREUX

A MES CONFERENCIERS D'INTERNAT

Messieurs les Docteurs M. D'HOTMAN DE VILLIERS, .  
H. ROUSSET, R. TIANO, E. TISSOT, E. VIGNON

Au Professeur M. DEVIC

Au Professeur G. AIMARD

Au Professeur J.G KALB

Au Docteur DEYRIEUX

qui ont bien voulu me confier les dossiers de leurs  
malades.

AUX MEMBRES DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE et tout particulièrement  
aux Docteurs G. ANNAT, M. VINCENT, L. PEYRIN et B. RENAUD qui  
m'ont considérablement aidé dans la réalisation de ce travail.

A MES ELEVES DE CONFERENCE



1

•

CHAPITRE I  
INTRODUCTION

---



## I. DEFINITION ET DIAGNOSTIC CLINIQUE DE L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE

. L'hypotension orthostatique est une manifestation signant un derèglement lésionnel ou fonctionnel du mécanisme complexe de régulation et d'adaptation circulatoire mis en jeu par les changements de position et affectant principalement les vaisseaux sanguins périphériques.

Ainsi la constatation d'une baisse significative et persistante des chiffres tensionnels, permanente ou épisodique, immédiate ou retardée lors du passage de la position couchée à la position debout suffit à la définir.

. Le diagnostic clinique est donc habituellement très simple à partir du moment où il est évoqué devant des signes fonctionnels d'origine ischémique cérébrale, de courte durée et de gravité variable mais survenant dans des circonstances particulières ( lever, changements de position, station debout prolongée ) :

- il s'agit surtout de lipothymies à type de malaises diffus avec fatigue générale et impression de dérèglement des jambes ou de manifestations neurosensorielles visuelles ( brouillard, éblouissement, ) ou vestibulaires ( vertiges ) parfois accompagnées de céphalées, de palpitations, de bourdonnements d'oreilles et de nausées. Les conditions de déclenchement permettent le plus souvent de les différencier de troubles neurotoniques, d'accès hypoglycémiques ou surtout d'une insuffisance vertébro-basilaire.

- les syncopes sont plus rares, en général rapidement réversibles dans la mesure où la chute entraîne une position de decubitus. Elles peuvent cependant être profondes et s'accompagner de pertes d'urines et de quelques secousses myocloniques risquant d'égarer vers l'épilepsie ou les syncopes cardiaques ( RA, CMO, Stocks Adams, rarement angor syncopal ou syncopes d'HTP. ) Il n'y a ni amnésie, ni phénomènes post critiques

- les accidents cérébraux ischémiques transitoires sont exceptionnels.

## II . PHYSIOPATHOLOGIE ET MECANISMES ETIOPATHOGENIQUES DE L' HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE.

. Lors du passage en position debout 400 à 800 ml de sang, représentant le dixième de la volémie totale et provenant essentiellement ( 80%) du compartiment intrathoracique, vont sous l'effet de la pesanteur et de l'augmentation de pression hydrostatique intravasculaire s'accumuler dans le système veineux capacitif à basse pression de la moitié inférieure du corps, membres et territoire splanchnique. Il en résulte une diminution du retour veineux cardiaque, une baisse de la pression auriculaire droite, du volume d'éjection systolique, du débit cardiaque et donc de la tension artérielle avec risque d'ischémie cérébrale diffuse.

. Chez le sujet normal, ces phénomènes sont combattus par une série de mécanismes neuroendocriniens essentiellement réflexes agissant sur les facteurs déterminants de la pression artérielle, débit cardiaque ( fréquence x volume onnée systolique ), résistances artériolaires périphériques et masse sanguine circulante. La chute tensionnelle est donc discrète et très transitoire dans les dix premières secondes d'orthostatisme, le régime d'équilibre étant obtenu dès la dixième seconde pour la diastolique et entre vingt et soixante secondes pour la systolique abaissée de 5 à 10 mm Hg en général.

- Le système nerveux autonome constituant l'arc baro-reflexe neurochimique joue le rôle essentiel en induisant instantanément :

. une vasoconstriction avec élévation des résistances périphériques artériolaires ( système résistif à haute pression ) et veineuses par action des catecholamines au niveau des alpha récepteurs vasculaires. La noradrenaline est libérée au contact des vaisseaux par les fibres nerveuses sympathiques post ganglionnaires. L'adrenaline circulante provenant de l'activation médullosurrénalienne agit plus accessoirement sur les territoires cutanés et splanchniques.

- . une tachycardie par action sympathique beta mais surtout par relâchement de l'activité parasympathique. Maximale à la trentième seconde, elle se stabilise après six à dix minutes d'orthostatisme, l'accroissement moyen n'excédant pas vingt battements par minute.

- . enfin une amélioration des performances cardiaques ( effet inotrope beta ).

- La mise en jeu et l'action de la regulation hormonale sont un peu plus lents :

- . la stimulation du système renine-angiotensine-aldosterone, sous la dependance au moins partielle d'une activation sympathique reflexe, augmente immédiatement les resistances arteriolaires par l'angiotensine et secondairement la retention sodée par l'aldosterone.

- . l'augmentation de la secretion d'ADH contrôle également la volemie en modifiant l'elimination renale de l'eau libre.

- Enfin certains mecanismes favorisent le retour veineux

- . la contraction musculaire au niveau de l'abdomen et surtout des membres inferieurs aidée par la presence sur les veines peripheriques de valvules empechant la circulation à contre courant joue un rôle efficace objectivé par la chute tensionnelle plus importante lors d'une bascule passive.

- . l'acceleration du rythme respiratoire lors des changements de position augmente indirectement le tonus veineux ( à partir de recepteurs à basse pression s'articulant avec les voies efferentes sympathiques) et directement l'aspiration thoracique ( augmentation du vide pleural et compression des viscères abdominaux par le diaphragme lors de l'inspiration.)

On obtient ainsi un nouvel equilibre hemodynamique en orthostatisme assuré essentiellement par la tachycardie et l'elevation de l'ordre de 30% des resistances peripheriques:

- les pressions systoliques et diastoliques s'élèvent légèrement avec pincement de la differentielle dès la vingtième seconde.

La pression moyenne demeure identique.

- le debit cardiaque reste legerement diminue ( 13%) de même que le volume sanguin efficace ( augmentation de l'hematocrite) par exageration temporaire de la filtration capillaire sous hyperpression.

. En fonction de ce systeme regulateur il est aisé de comprendre la variété des causes susceptibles d'entrainer une hypotension orthostatique par absence de correction adequate des modifications physiologiques liées à la station debout.

- dans le tableau n° 1, nous avons enumere et classe selon leur mecanisme lesionnel ou fonctionnel et selon leur niveau d'atteinte les causes d'hypotensions orthostatiques secondaires. Mais d'une part le lieu exact d'action n'est souvent pas parfaitement defini et peut être multiple et d'autre part un grand nombre d'etiologies restent exceptionnelles. Actuellement la grande majorité des hypotensions orthostatiques secondaires est d'origine medicamenteuse ( neuroleptiques et antihypertenseurs).

- THULESIUS (182-183) a propose une classification plus physiologique ( tableau II ) en differenciant quatre types de reactions à l'orthostatisme. Cette repartition permet en pratique de definir si le systeme barorecepteur est intact et depasse dans son rôle compensateur par l'intensité de la perturbation generatrice de l'hypotension orthostatique ou s'il est au contraire directement responsable de cette anomalie.

- . L'hypotension orthostatique peut être de deux types:
- soit sympathicotonique ( II ) avec un pincement de la différentielle par abaissement tensionnel uniquement systolique ne dépassant pas 15 à 20 mm Hg et une tachycardie ( supérieure à 100/mn ). Le mécanisme nerveux réflexe est intact et certains paramètres de la fonction sympathosurrénalienne sont même exagérées ( tachycardie, palpitations, sueurs, augmentation des taux plasmatiques de catecholamines ). Correspondant généralement à un désordre fonctionnel, elle est de bon pronostic. Elle peut survenir isolément surtout chez des femmes jeunes et l'on incrimine une vasoconstriction déficiente. Secondaire elle s'observe surtout dans les hypovolemies et l'exceptionnel syndrome d'hyperbradykinisme.
  - soit asympathicotonique ( II a ) caractérisée par un abaissement tensionnel profond systolique et diastolique sans augmentation appréciable du rythme cardiaque ( $\leq 15$ /mn). Manifestation d'un désordre neurologique grave affectant l'arc baroréflexe avec diminution du nombre des terminaisons fonctionnelles sympathosurrénaliennes, elle s'observe surtout chez l'homme et est beaucoup plus rare.

. Les deux autres types de réaction orthostatique sortent du cadre de notre étude :

- la réaction hypertensive ( I ) définie par une hypertension artérielle systolique et diastolique d'au moins 15 mm Hg avec tachycardie majeure peut se voir dans les états d'hypervolémie ou les cardiopathies.

- la réaction vaso vagale ( III ) ou vasodépressive avec hypotension systolique et diastolique et bradycardie ( $> 10$ /mn) fait invariablement suite à une réaction physiologique initiale ou même sympathicotonique s'inversant brutalement après une station debout prolongée. Due à une décharge cholinergique avec dilatation active des vaisseaux résistifs et bradycardie, elle s'accompagne de signes évocateurs ( sueurs, hypersialorrhée, accentuation du péristaltisme, nausées ). Elle s'observe surtout chez le sujet jeune. On en rapproche les syncopes nocturnes de la miction survenant à une heure et à un âge où l'adaptation tensionnelle à l'orthostatisme est diminuée et gênée par la manœuvre de Valsalva concomitante.

TABLEAU I: PRINCIPALES CAUSES D'HYPOTENSIONS ORTHOSTATIQUES  
SECONDAIRES ( d'après JOHNSON 102)

I. INTERRUPTION DE L'ARC REFLEXE BARORECEPTEUR

a) ATTEINTE DE LA VOIE AFFERENTE

Tumeurs glomus carotidien, neuropathies diabetiques? et alcooliques, tabès dorsal ou dorsolombaire.

b) ATTEINTE DU CENTRE VASOMOTEUR BULBAIRE

. ORGANIQUE : affections : vasculaires, tumorales ( FCP, region sellaire), inflammatoires (pandysautonomie pure, encephalite), carencielles ( Gayet Wernicke), degeneratives ( syringobulbie), post chirurgicale ( FCP).

. FONCTIONNELLE : medicaments stimulant les alpha recepteurs centraux: directement ( alpha methyldopa, clonidine), indirectement par augmentation biosynthese ( L Dopa) ou liberation (reserpine) de NA.

c) ATTEINTE DES VOIES EFFERENTES

. premier neurone medullaire: atteinte traumatique ( section, hematomyelie), inflammatoire ( myelite, SEP), tumorale, carencielle ( Biermer), degenerative ( syringomyelie).

. synapse ganglionnaire

- organique : sympathectomies dorsolombaires, quelques encephalites, neuropathies diabetiques, parkinson idiopathique?

- fonctionnelle: anesthésiques locaux, ganglioplegiques, IMAO ( ↑ inhibition de NA sur Ac)

. deuxième neurone peripherique

- neuropathies . soit aiguës et reversibles (Guillain-Barré, pandysautonomie pure)

. soit chroniques metaboliques ( diabète, amylose, porphyrie, ethylisme, insuffisance renale) ou paraneoplasiques.

- medicaments agissant sur les catecholamines des terminaisons nerveuses ( alpha sympatholytiques)

. depletion des granules de stockage: neuroleptiques ( phenothiazines-reserpine), guanethidine.

. inhibition de leur liberation (IMAO, bretylium).

. inhibition de leur synthèse (alphamethylpara tyrosine).

d) ATTEINTE DE LA FENTE SYNAPTIQUE NEURO- EFFECTRICE

- ORGANIQUE

. amylose

. pheochromocytome ( saturation et hyposensibilité des recepteurs)

- FONCTIONNELLE MEDICAMENTEUSE

. adrenolytiques alpha ( phenothiazines ++, imipramines)

. faux neurotransmetteurs ( alpha methyldopa, guanethidine) ( accessoire)

. inhibition competitive entre NA et dopamine liberées ( L. Dopa) ( accessoire)

e) ATTEINTE DU MUSCLE LISSE ARTERIOLAIRE

VASOPLEGIE DU SYNDROME DE BARTER ( hypotonie à l'angiotensine), des traitements à l'hydralazine, au disulfiram, de l'alcool, de l'hypokaliémie ( diuretiques thiazidiques).

## II. HYPOVOLEMIE

- a) ABSOLUE : reduction du volume sanguin total
  - . deshydratation ( vomissements, diarrhée, infection febrile)
  - . diurèse massive ( diuretiques, tubulopathies avec perte de sel)
  - . anemies surtout hemorragiques
  - . endocrinopathies ( insuffisances surrenale et hypophysaire; hypothyroïdie)
- b) RELATIVE : reduction du volume sanguin effectif par stockage veineux excessif et hypotonie musculaire
  - . varices extensives des M.I.
  - . séjours prolongés en sauna, sortie de bains thermaux, chauffage par le sol.
  - . alitement prolongé ( infarctus etc...), station debout prolongée ( sportifs)
  - . grossesse au debut
  - . traitement par les nitrites

## III. VASODILATATEURS CIRCULANTS : HYPERBRADYKINISME

- a) familial et idiopathique
- b) post gastrectomie ( dumping syndrome associé)

TABLEAU II - DIFFERENTS TYPES D'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE  
( d'après THULESIUS 183)

### TYPE I : SYMPATHICOTONIQUE

- a) PRIMAIRE : perturbation fonctionnelle benigne
- b) SECONDAIRE
  - . hypovolemie (reduction du volume sanguin ou plasmatique), varices, thermodilatation
  - . iatrogène ( nitrates, neuroleptiques) ; grossesse
  - . deconditionnement : perte des forces de gravité, alitement prolongé.
  - . postinfectieux, hyperbradykinisme

### TYPE II : ASYMPATHICOTONIQUE

- a) PRIMAIRE NEUROGENE (Bradbury-Eggleston, Shy-Drager)
- b) SECONDAIRE NEUROGENE:
  - neuropathie peripherique et centrale
  - diabète
  - encephalopathie de Wernicke
  - syringomyelie, Biermer
  - porphyrie, amylose
  - iatrogène ( sympathectomie DL, ganglioplégiques)

### TYPE III : VASO VAGAL

- a) SYNCOPE ORTHOSTATIQUE AIGUE ( après une periode initiale très sympathicotonique)
- b) réaction TRAUMATIQUE ( peur).

### III. L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE OU ESSENTIELLE

Dans certains cas exceptionnels, les enquêtes étiologiques les mieux conduites restent vaines et on arrive par exclusion au diagnostic d'hypotension orthostatique primitive ou essentielle.

Depuis sa description initiale en 1925, deux traits séméiologiques constamment retrouvés suggèrent que cette maladie est liée à une atteinte du système nerveux autonome :

- l'hypotension posturale majeure avec syncopes ne s'accompagne d'aucune réaction tachycardique ou d'une réaction totalement inadaptée à l'intensité de la chute tensionnelle ( type II a) signant l'absence de régulation neurovégétative par perturbation profonde des deux systèmes antagonistes réglant les ajustements tensionnels
- l'existence d'une symptomatologie associée, vésicogénitale et intestinale, sudorale et pupillaire, pouvant précéder le trouble postural témoigne d'une dysautonomie étendue.

Les études anatomo cliniques récentes ont insisté sur la physiologie séméiologique et évolutive particulière pouvant comporter des signes neurologiques centraux et ont montré qu'il s'agissait d'une maladie dégénérative intéressant toujours le système autonome et souvent les noyaux gris centraux.

#### A) HISTORIQUE

- En 1925 BRADBURY et EGGLESTON ( 31) décrivent à propos de 3 observations les principaux signes cliniques de cette affection.
- En 1944 PONT ( 143) étudie dans sa thèse une observation d'hypotension orthostatique primitive à pouls constant, observation publiée en 1942, dans le Journal de Médecine de Lyon par GALLAVARDIN L., HERMANN H., et FROMENT R. Il pense grâce à des expériences physiologiques, pouvoir localiser les lésions responsables au niveau bulbaire ( centres vasomoteur, cardiomoderateur et cardioaccélérateur) et/ ou médullaire ( tractus intermedio-lateralis).

Reprenant 56 observations de la littérature dont certaines font mention de signes neurologiques centraux, il émet l'hypothèse d'une affection dégénérative plus ou moins étendue mais affectant surtout le système nerveux autonome ( poliomyélite laterale chronique ou polioencephalite inferieure des noyaux vegetatifs.)

- En 1960 Shy et Drager ( 168) observent deux malades chez lesquels l'hypotension posturale s'accompagne de manifestations neurologiques complexes d'apparition progressive. L'étude anatomique de l'un des cas confirme les prédictions de PONT en montrant des lésions au niveau du noyau dorsal du vague, du tractus intermedio latéralis et des ganglions sympathiques responsables de la dysautonomie et des lésions centrales diffuses dans la pathogenie desquelles ils n'éliminent pas le rôle de l'ischémie cérébrale.

- En 1963 et 1967 THOMAS et SCHIRGER ( 180-181), colligent à la MAYO-clinique 64 cas d'hypotension orthostatique primitive dont 57 présentent des signes neurologiques centraux et précisent le tableau clinique et évolutif.

- En 1964 LEWIS ( 114) décrit le seul cas familial connu dans la littérature à propos de quatre patients à transmission autosomique dominante.

- En 1972, BANNISTER et OPPENHEIMER ( 8) reprenant les cas anatomocliniques publiés isolent dans un cadre nosologique très précis la maladie dégénérative de Shy et Drager tandis que ZIEGLER ( 194) se basant sur des données biologiques et pharmacologiques fait des formes d'hypotension orthostatique idiopathique sans signes neurologiques une entité à part entière.

En depit de sa rareté, cette maladie possède un intérêt particulier puisqu'elle réalise un veritable modèle experimental de faillite autonome sympathique.

Depuis 1966 de nombreux tests physiologiques et pharmacologiques évaluant plus ou moins selectivement les différentes parties de l'arc réflexe barorecepteur et du système nerveux autonome, permettent de localiser en clinique la ou les lésions sur la voie sympathique et le système parasympathique( JOHNSON ( 101), BANNISTER ( 6), CHOKROVERTY ( 42), IBRAHIM ( 99).

En 1967-1968 GOODALL ( 77-78) objective une diminution quantitative de la synthese et de la liberation de la noradrenaline des terminaisons nerveuses sympathiques sans anomalies de son metabolisme.

Depuis 1969 de nombreux auteurs ( HEDELAND ( 88), LOVE ( 119), ANNAT ( 3), BANNISTER ( 9) ) s'interessent au retentissement de la faillite sympathique sur l'activite du systeme renine-angiotensine-aldosterone.

Dans le même temps SKINHØJ ( 169), GOTOH ( 80), CARONNA (37-38), MEYER ( 130), STONE ( 175), HARTMANN ( 87), FRANCK ( 73) tentent de preciser le rôle du systeme nerveux autonome dans l'autoregulation cerebrale.

Enfin differentes therapeutiques à visée pathogenique sont proposees pour suppléer le deficit catecholaminergique central et peripherique ( SELLER ( 163), DIAMOND ( 62), SHARPE ( 164) ) ou d'eventuelles anomalies du metabolisme de la serotonine ( MAHOUDEAU 122) ou de l'activite des prostaglandines ( SMYTHIES 171; KOCHAR et ITSKOVITZ 107).

#### B) LES OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES DE LA LITTERATURE

demeurent rares puisque nous n'avons pu en colliger que 39 dont certaines sont discutables ( BHOOLA ( 20)- YOUINOU ( 191) ) et d'autres incomplètes. Des thèses recentes ( BRUCHLEN ( 34)- LE VAILLANT ( 113)- BARON ( 12) ) ayant été consacrees à cette partie du sujet, nous ne reprendrons que les faits essentiels ( tableau n° 3).

. Dans 35 cas l'hypotension orthostatique primitive etait associee cliniquement à des signes neurologiques centraux

- les lesions anatomiques fondamentales interessent le faisceau lateral de la moelle ( ou tractus intermediolateralis ou centre neurovegetatif medullaire), le noyau dorsal du vague, le locus niger et le locus coeruleus. Les atteintes sont plus discrètes et de frequence variable au niveau du putamen du cortex cerebelleux, des noyaux du pont, des olives bulbaires, des cornes anterieures de la moelle et des ganglions sympathiques.

TABLEAU III : SYNDROMES CLINIQUES ET LESIONS NEUROPATHOLOGIQUES PRESENTES PAR 39 CAS ANATOMOCLINIQUES D'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE.

- SYNDROME CLINIQUE : . PRESENCE

- LESION NEUROPATHOLOGIQUE : SEVERE ++, -FRANCHE +, DISCRETE +, ABSENTE -, NON MENTIONNEE O  
CORPS DE LEWY CL, LACUNES +x

| AUTEURS                    | CAS N° | SEXE | AGE DE DEBUT | ANNEES D'EVOLUTION | SYNDROME PARKINSONNIEN | SYNDROME PYRAMIDAL | SYNDROME CEREBELLEUX | SYNDROME CEREBELLEUX | NOTONEURONE PERIPHERIQUE | CORPS STRIES | LOCUS NIGER PN | LOCUS NIGER CL | LOCUS COERULEUS PN | LOCUS COERULEUS CL | NOYAU MOTEUR PN | NOYAU MOTEUR CL | NOYAU DU PONT | C/PURKINJE CORTEX CEREBEL. | OLIVES BULBAIRES | CORNE ANTERIEURE | FAISCEAU PYRAMIDAL | COLONNE INTER-MEDIO-LATERALIS | GANGLION SYMPATHIQUE |
|----------------------------|--------|------|--------------|--------------------|------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|--------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|---------------|----------------------------|------------------|------------------|--------------------|-------------------------------|----------------------|
| SHY DRAGER<br>1960 (168)   | 2      | M    | 49           | 6,5                | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | +            | ++             | +              | +                  | +                  | +               | -               | +             | +                          | +                | -                | +                  | +                             | +                    |
| FICHEFET<br>1965 (70)      |        | F    | 71           | 2                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | -            | ++             | +              | ++                 | +                  | ++              | +               | -             | -                          | -                | +                | 0                  | +                             | +CL                  |
| JOHNSON<br>1966 (100)      | 1      | M    | 62           | 4                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | ++           | -              | +              | +                  | +                  | -               | +               | -             | -                          | -                | -                | 0                  | +                             | -                    |
| NICK<br>1967 (137)         | 2      | M    | 49           | 5                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | ++           | ++             | +              | +                  | +                  | +               | 0               | ++            | +                          | +                | +                | +                  | ++                            | +                    |
| LEWIS<br>1967 (115)        |        | F    | 56           | 5                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | ++           | ++             | +              | +                  | +                  | ++              | ++              | +             | +                          | +                | +                | 0                  | ++                            | +                    |
| LEWIS<br>1967 (115)        |        | M    | 39           | 7                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | 0            | 0              | 0              | 0                  | 0                  | 0               | 0               | -             | 0                          | -                | -                | -                  | -                             | -                    |
| SCHWARZ<br>1967 (161)      | 1      | F    | 37           | 4                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | +            | +              | +              | +                  | +                  | +               | -               | +             | +                          | +                | +                | 0                  | +                             | +                    |
| SCHWARZ<br>1967 (161)      | 2      | M    | 46           | 11                 | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | +            | +              | +              | +                  | +                  | +               | ++              | ++            | +                          | +                | +                | 0                  | +                             | +                    |
| MARTIN<br>1968 (125)       | 4      | M    | 54           | 5                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | 0            | -              | -              | -                  | -                  | -               | 0               | 0             | -                          | -                | -                | 0                  | +                             | -                    |
| FISCHER<br>1969 (71)       |        | F    | 62           | 4                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | -            | +              | -              | +                  | +                  | -               | -               | ++            | +                          | +                | +                | +                  | ++                            | -                    |
| LHERMITTE<br>1969 (117)    |        | F    | 61           | 3                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | -            | ++             | +              | +                  | +                  | +               | ++              | 0             | +                          | +                | +                | 0                  | -                             | +                    |
| MARK<br>1969 (123)         |        | M    | 42           | 4                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | +            | +              | +              | +                  | 0                  | +               | +               | 0             | +                          | +                | +                | 0                  | 0                             | 0                    |
| GRAHAM<br>1969 (81)        |        | M    | 58           | 4                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | ++           | +              | +              | 0                  | +                  | +               | +               | ++            | +                          | +                | -                | +                  | ++                            | +                    |
| HUGHES<br>1970 (96)        | 1      | M    | 51           | 8                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | ++           | +              | +              | +                  | -                  | -               | -               | -             | -                          | -                | 0                | +                  | -                             | +                    |
| VANDERHAEGEN<br>1970 (186) | 2      | M    | 73           | 2                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | 0            | -              | +              | -                  | +                  | -               | +               | 0             | -                          | 0                | 0                | 0                  | 0                             | CL                   |
| ROESSMANN<br>1971 (150)    | 1      | M    | 56           | 13                 | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | ++           | +              | ++             | +                  | ++                 | ++              | +               | ++            | -                          | +                | -                | -                  | ++                            | CL                   |
| THAPEDI<br>1971 (179)      |        | M    | 53           | 5                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | +            | ++             | +              | ++                 | +                  | +               | 0               | -             | ++                         | +                | +                | +                  | ++                            | +                    |
| BANNISTER<br>1972 (8)      | 1      | M    | 38           | 10                 | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | ++           | +              | +              | +                  | +                  | +               | ++              | +             | +                          | +                | -                | +                  | ++                            | +                    |
| BANNISTER<br>1972 (8)      | 2      | M    | 51           | 6                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | ++           | +              | +              | 0                  | +                  | +               | -               | +             | +                          | +                | -                | -                  | ++                            | -                    |
| BANNISTER<br>1972 (8)      | 3      | M    | 64           | 4                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | -            | 0              | +              | +                  | +                  | +               | +               | -             | -                          | +                | -                | -                  | ++                            | 0                    |
| BANNISTER<br>1972 (8)      | 4      | F    | 48           | 6                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | +            | ++             | ++             | ++                 | +                  | +               | ++              | ++            | +                          | +                | +                | +                  | ++                            | 0                    |
| EVANS<br>1972 (67)         |        | M    | 44           | 4                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | -            | ++             | 0              | +                  | +                  | +               | +               | +             | +                          | +                | +                | +                  | -                             | +                    |
| ROHMER<br>1973 (151)       |        | M    | 56           | 5                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | -            | ++             | +              | ++                 | +                  | ++              | +               | +             | +                          | +                | +                | 0                  | ++                            | -                    |
| GUARD<br>1974 (85)         |        | F    | 48           | 6                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | ++           | +              | +              | +                  | +                  | +               | 0               | +             | +                          | +                | -                | -                  | +                             | -                    |
| LE VAILLANT<br>1974 (113)  |        | F    | 63           | 2                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | ++           | ++             | -              | ++                 | ++                 | ++              | ++              | +             | -                          | -                | -                | 0                  | ++                            | -                    |
| BHOOLA<br>1975 (20)        |        | F    | 54           | 1,5                | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | 0            | 0              | 0              | 0                  | 0                  | 0               | 0               | ++            | +                          | +                | +                | 0                  | ++                            | 0                    |
| HARTMANN<br>1975 (87)      |        | M    | 37           | 7                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | 0            | +              | +              | +                  | +                  | +               | +               | +             | +                          | +                | +                | 0                  | +                             | 0                    |
| SCHOBBER<br>1975 (160)     | 1      | F    | 56           | 3                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | +            | +              | +              | +                  | +                  | +               | 0               | -             | 0                          | +                | +                | +                  | ++                            | +                    |
| SCHOBBER<br>1975 (160)     | 2      | M    | 73           | 3                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | 0            | +              | ++             | ++                 | ++                 | ++              | 0               | 0             | 0                          | -                | -                | -                  | +                             | CL                   |
| FLOQUET<br>1975 (72)       |        | M    | 44           | 10                 | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | +            | +              | ++             | +                  | +                  | +               | +               | +             | +                          | +                | 0                | 0                  | 0                             | 0                    |
| VUIA<br>1975 (188)         |        | F    |              |                    | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | +            | +              | +              | +                  | +                  | +               | +               | +             | +                          | +                | +                | +                  | ++                            |                      |
| DE LEAN<br>1976 (57)       |        |      |              |                    | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | +            | +              | +              | +                  | +                  | +               | 0               | +             | 0                          | +                | 0                | ++                 | 0                             |                      |
| SINCA<br>1976 (44)         |        |      |              |                    | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        |              |                |                |                    |                    |                 |                 |               |                            |                  |                  |                    |                               |                      |
| YOUINOU<br>1976 (191)      |        | F    | 48           | 0,3                | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | 0            | -              | -              | -                  | -                  | 0               | 0               | 0             | 0                          | 0                | 0                | 0                  | 0                             | 0                    |
| LOCKWOOD<br>1976 (118)     |        | M    | 49           | 5                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | +            | +              | 0              | 0                  | 0                  | 0               | 0               | 0             | +                          | +                | +                | +                  | +                             | -                    |
| RAJPUT<br>1976 (146)       | 7      | M    | 46           | 6                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | +            | ++             | +              | +                  | +                  | +               | 0               | +             | 0                          | +                | +                | +                  | ++                            | +                    |
| CASTAIGNE<br>1977 (40)     |        | M    | 65           | 4                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | -            | +              | +              | -                  | +                  | +               | +               | -             | -                          | -                | -                | -                  | +                             | 0                    |
| SU<br>1977 (177)           | 1      | M    | 54           | 5                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | +            | ++             | ++             | ++                 | ++                 | +               | +               | 0             | +                          | +                | 0                | 0                  | 0                             | 0                    |
| GUILLEMINAULT<br>1977 (86) | 11     | M    | 53           | 5                  | .                      | .                  | .                    | .                    | .                        | -            | +              | +              | +                  | +                  | +               | -               | -             | -                          | -                | 0                | 0                  | +                             | +                    |

- les lésions constatées évoquent avant tout un processus dégénératif tant par leur topographie symétrique et systématisée que par leur type ( vacuolisation, chromatolyse, picnose et surtout disparition neuronale objectivée par comptage cellulaire avec gliose fibrillaire réactionnelle). Le rôle de l'ischémie est exclu ( absence d'infarctus cérébraux ou de lésions de la corne d'AMMON).

4 cas seulement étaient libres de toute symptomatologie neurologique centrale ( JOHNSON cas n°1, ROESSMANN- LEWIS- SU). L'atteinte anatomique est globalement identique aux précédentes dans 3 cas mais prédomine nettement sur le tractus intermedio-lateralis dans les 2 observations où la moelle a été examinée ( SU excepté). LEWIS ( 114) ne trouve aucune lésion des systèmes nerveux central ou sympathique ( TIL, ganglions sympathiques et fibres périphériques) mais sa vérification semble succincte ( section microscopique ?).

### C) CLASSIFICATIONS NOSOLOGIQUES ET ETIOPATHOGENIQUES

1. BANNISTER et OPPENHEIMER ( 8) pensent comme l'avaient suggéré GRAHAM et OPPENHEIMER ( 81) et VANDERHAEGEN ( 186) qu'il existe deux maladies dégénératives différentes entraînant un désordre autonome par déafferentation:

- le type II ou maladie de Shy-Drager avec dysautonomie précoce et désordres neurologiques complexes et étendus correspond anatomiquement à une atrophie multisystematisée sans corps de Lewy et se rapproche des dégénérescences olivo-ponto-cérébelleuse de DEJERINE - THOMAS ou striato-nigrique d'ADAMS, VAN BOGAERT et VAN DER ECKEN.

- le type I ou maladie de PARKINSON idiopathique avec dysautonomie : la faillite autonome est plus tardive, moins péjorative et s'associe uniquement à un syndrome extrapyramidal.

Les lésions sont limitées aux noyaux pigmentés, au tractus intermediolateralis et aux ganglions sympathiques avec présence de corps de Lewy.

Rentrent dans ce cadre les observations de FICHEFET ( 70), VAN DER HAEGEN ( 186), BANNISTER ( 8) ( cas 3) et SCHOBET (160) (cas2). Les auteurs y rattachent également les deux seules observations anatomo-cliniques complètes de la littérature qui ne presentaient pas de manifestations neurologiques objectives ( JOHNSONcas n°1 ( 100), ROESSMANN ( 150). )

- Ces auteurs considèrent donc l'hypotension orthostatique primitive comme un syndrome, des maladies différentes dont la maladie de Shy et Drager pouvant produire des symptômes identiques en touchant les mêmes régions. Ainsi l'atteinte primaire ou l'inadaptation fonctionnelle des cellules dopaminergiques et noradrenergiques centrales entraîneraient secondairement la dégénérescence des cellules du tractus intermediolateralis ( lésion preganglionnaire par déafferentation centrale). Il existerait un lien métabolique entre d'une part les cellules riches en mélanine ( produit d'oxydation des catecholamines) des systèmes nigrostriatal dopaminergique et noradrenergiques ( locus coeruleus, noyau dorsal du vague) et d'autre part les cellules cholinergiques du TIL reliées aux précédentes par une voie noradrenergique bulbo-spinale. Un déficit catecholaminergique central initial entraînerait une dégénérescence transneuronale antérograde du tractus intermediolateralis soit par défaut d'excitation transynaptique soit en modifiant la transmission cholinergique ganglionnaire ( présence de corps de Lewy contenant des restes de mélanine au niveau central, médullaire, ganglionnaire).

- L'étude histo-enzymologique réalisée par BLACK et PETITO( 21) en post mortem immédiat dans 3 cas de Shy-Drager, montre que les neurones noradrenergiques centraux et périphériques présentent des altérations biochimiques différentes et prouve ainsi que la dégénérescence en chaîne du système nerveux autonome ne résulte pas d'un défaut métabolique commun aux différents étages.

- chez le sujet normal, la tyrosine hydroxylase, permettant la transformation de L. Tyrosine en L. Dopa, est l'enzyme dont l'activité contrôle toute la séquence de synthèse des catécholamines. Si son activité est faible les taux de noradrénaline et de dopamine sont abaissés.

- dans l'hypotension orthostatique primitive avec signes neurologiques centraux, l'enzyme limitante semble différente au niveau central et périphérique :

. la régulation centrale de la synthèse des catécholamines ( NA et DA) dépend également de l'activité tyrosine hydroxylase (TH). BLACK et PETITO objectivent en effet son effondrement dans les structures noradrénergiques ( locus coeruleus) de leurs 3 malades et dans les structures dopaminergiques ( nigrostriatum) du seul malade présentant un syndrome clinique extrapyramidal et une rarefaction neuronale à ce niveau. L'activité Dopamine beta hydroxylase ( DBH) est par contre normale dans ces 2 sites catécholaminergiques.

. à l'inverse, la régulation périphérique de la synthèse des catécholamines semble dépendre de l'activité dopamine beta hydroxylase ( DBH) , enzyme permettant la transformation de dopamine en noradrénaline) puisque ces auteurs trouvent dans les ganglions sympathiques de leurs 3 malades un effondrement de son activité contrastant avec une activité tyrosine hydroxylase ( TH) normale.

2. Actuellement de nombreux auteurs font de l'hypotension orthostatique primitive une affection dégénérative à part entière.

( Nous adopterons cette classification) ( Tableau n° IX)

. le syndrome de SHY-DRAGER avec signes neurologiques centraux, soit purement extrapyramidaux ( " sous type I"), soit multiples ( " sous type II") en constitue la forme majeure. Cette entité, même si le syndrome parkinsonien reste isolé, est totalement distincte de la maladie de parkinson idiopathique du fait :

TABEAU N° IX : CLASSIFICATION DE L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE

| HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE                      |                                                                                                                                    |                                                                               |                                                           |                                                                                          |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| CLASSIFICATION                                           | <div> <div>SYNDROME DE SHY-DRAGER</div> <div>?</div> <div>HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE IDIOPATHIQUE (BRADBURY-EGGLESTON)</div> </div> |                                                                               |                                                           |                                                                                          |
| SYNDROME CLINIQUE                                        | SIGNES NEUROLOGIQUES CENTRAUX<br>EXTRA PYRAMIDAUX                                                                                  | DYSAUTONOMIE ETENDUE                                                          | DYSAUTONOMIE ETENDUE, ISOLEE                              |                                                                                          |
|                                                          | CENTRALE (+ PERIPHERIQUES) DEGENERATIVE                                                                                            |                                                                               | CENTRALE DEGENERATIVE                                     | PERIPHERIQUE ? AUTOIMMUNE ? FONCTIONNELLE ?                                              |
| LESIONS ANATOMIQUES                                      | NX PIGMENTE DU TC<br>-NX GRIS<br>+ LEWY<br>?                                                                                       | ARC BAROREFLEXE<br>1er NEURONE (TIL) +<br>GANGLIONS (DBH) +<br>CATH CENTRALES | ARC BAROREFLEXE<br>1er NEURONE NOYAU DORSAL (TIL)<br>DU X | 2e NEURONE PARA (post gg) SYMPATHIQUE ?<br>DEFICIT QUANTITATIF DE SYNTHESE OU LIBERATION |
| ABSENCE D'ELEVATION DE LA NORADRENALINE EN ORTHOSTATISME |                                                                                                                                    | DEFICIT D'EXCITATION REFLEXE<br>(TH)                                          |                                                           |                                                                                          |
| CONSEQUENCES                                             | DEFICIT DE VASOCONSTRICTION RETENTISSEMENT SUR S R A A                                                                             |                                                                               |                                                           |                                                                                          |

- de la precession et de l'intensité des signes dysautonomiques par rapport aux signes extrapyramidaux souvent atypiques ( akimethohypertonique surtout)
- de l'absence de spécificité absolue des corps de Lewy en faveur du parkinson idiopathique puisque THAPEDI ( 179) et GUARD ( 85) les rencontrent également dans leurs cas avec atrophie de systèmes multiples; ils ne représenteraient donc qu'une forme particulière d'altération dégénérative( corps eosinophiles pseudo-Lewy pour ROESSMANN ( 150) et EVANS (67).)
- enfin d'une localisation lésionnelle différente sur le système nerveux sympathique dans les cas de parkinson idiopathique avec hypotension orthostatique ( modérée ou asymptomatique). Si APPENZELLER et GOSS ( 4) trouvent également une réponse anormale au Valsalva, RASPUT ( 146) établit dans le parkinson idiopathique une corrélation anatomo-clinique entre d'une part l'existence et l'intensité de l'hypotension posturale et d'autre part la présence dans les ganglions sympathiques de corps de Lewy avec ou sans perte cellulaire tandis que le TIL est constamment respecté.

. l'hypotension orthostatique idiopathique du type Bradbury et Eggleston définie par la présence du seul syndrome dysautonomique est pour certains une variante limitée correspondant à un stade précoce de la même maladie, pour d'autres une entité distincte sur le plan pathogénique clinique et évolutif.

3. Enfin tous les auteurs excluent de ce groupe 2 maladies dysautonomiques chroniques primitives :

- le syndrome de HOLMES - ADIE quelquefois familial survient essentiellement chez les femmes, comporte une aréflexie tendineuse et une hypertonie pupillaire souvent unilatérale, réagissant lentement à l'accommodation convergence et peu ou pas à la lumière.

L'association possible à une hypotension orthostatique ( CROLL ) résulterait d'une dégénérescence du système nerveux autonome affectant les fibres afférentes du barorécepteur ou leurs connexions centrales et respectant les fibres sympathiques et para-

sympathiques efferentes (JOHNSON 101). D'autres auteurs ( BANNISTER ( 5) localisent la lesion au niveau de la racine ganglionnaire posterieure et signalent des cas associés à une faillite parasymphatique et à une anhydrose.

- la dysautonomie familiale ( syndrome de RILEY DAY) est une maladie autosomale recessive plus frequente dans la race juive realisant chez l'enfant une involution clinique chronique progressive et etendue du systeme nerveux affectant les fonctions autonomes, la sensibilite superficielle et la coordination motrice. L'hypotension posturale asymphaticotonique, associee à des episodes hypertensifs à declenchement emotionnel, resulterait d'un controle reflexe deficiant du systeme nerveux sympathique vraisemblablement localise au niveau central bulbo protuberantiel.

Le systeme parasymphatique serait atteint au meme niveau mais la commande surrenalienne serait epargnee.

#### D) ETAT ACTUEL DU PROBLEME

1. Un certain nombre de faits concernant l'evolution clinique et la neuropathologie sont bien etablis, mais il existe des dissemblances d'un cas à l'autre et la classification reste discutee.

a) les frontieres nosologiques de l'hypotension orthostatique primitive avec signes neurologiques sont difficiles à preciser.

. on retrouve selon les cas des analogies anatomocliniques avec differentes affections degeneratives systematisees du systeme nerveux central, maladie de parkinson idiopathique d'une part, atrophie olivo-ponto-cerebellense ou degenerescence striatonigrique d'autre part.

. dans l'etat actuel de nos connaissances, il parait artificiel d'adopter les opinions tranchees de BANNISTER et OPPENHEIMER ( 8). Seule l'atteinte majeure du systeme nerveux autonome fait l'unitè de ce syndrome qu'il convient d'appeler globalement Shy-Drager ( association d'hypotension orthostatique primitive et de signes neurologiques centraux soit extrapyramidaux purs par atteinte

isolée des formations pigmentées du tronc cerebral, soit multiples par lesions diffuses avec ou sans corps de Lewy dans chaque cas).

b) l'existence d'observations sans signes neurologiques centraux pose le problème de l'unité ou de la dualité de l'hypotension orthostatique primitive selon le niveau de la lesion autonome.

- dans la presque totalité des observations anatomiques de syndrome de Shy-Drager avec contage cellulaire precis, l'hypotension orthostatique s'explique par une atteinte centrale des systèmes sympathiques et parasympathiques ( perte neuronale d'au moins 30% au niveau du tractus intermediolateralis et du noyau dorsal du vague). Cependant l'atteinte du neurone preganglionnaire sympathique peut manquer ( HUGHES 96, EVANS 67; défaut de contage?) ou être minime ( FICHEFET 70). On invoque alors la lesion periphérique ganglionnaire sympathique, très variable en fréquence et importance sur le plan histologique mais caracterisée du point de vue biochimique par un effondrement apparemment constant de l'activité dopamine- beta hydroxylase ( BLACK et PETITO 21).

- dans l'hypotension orthostatique idiopathique sans signes neurologiques centraux, les données sont floues en raison de la rareté des verifications.

. si l'on se base sur les 2 etudes anatomiques complètes de JOHNSON ( 100) et de ROESSMANN ( 150), on tend à admettre l'unité de la maladie et le passage possible d'un syndrome à l'autre au cours de l'evolution. Les lesions également centrales touchent essentiellement le premier neurone sympathique dans le TIL et le noyau dorsal du vague, etaccessoirement, sans traduction clinique ( stade precoce ?) les noyaux pigmentés du tronc cerebral ou même le système olivopontocerebelleux ( verification incomplète de SU (177)).

. d'autres auteurs signalent l'absence de toute lesion anatomique centrale dans certains cas ( observation grossière de LEWIS ( 115) et pensent que l'hypotension orthostatique resulte exclusivement d'une atteinte periphérique organique au niveau

du deuxième neurone sympathique sur des arguments biologiques ou pharmacologiques (taux de noradrenaline plasmatique abaissés en decubitus, absence de reponse pressive aux sympathomimetiques indirects, hypersensibilité de denervation à la noradrenaline exogène (ZIEGLER 194) et sur l'étude en histofluorescence de biopsies musculaires (absence d'immunofluorescence caractéristique de la noradrenaline dans les terminaisons nerveuses sympathiques au contact des vaisseaux) (KONTOS 108). S'agit-il alors d'une maladie autoimmune touchant " un facteur de croissance nerveuse " comme le suggèrent KONTOS (109) et HICKLER (92) ?

. enfin NANDA(135) propose à propos d'un cas une théorie fonctionnelle avec défaut de libération de la noradrenaline par des terminaisons neuronales post ganglionnaires sympathiques intactes en immunofluorescence. En extrapolant les résultats de BLACK et PETITO (21), peut-on également admettre un déficit isolé en DBH ganglionnaire représentant le facteur limitant de la synthèse de noradrenaline dans le système sympathique post ganglionnaire?.

2. Notre étude comporte une seule vérification incomplète d'hypotension orthostatique idiopathique et n'apporte donc pas d'éléments déterminants pour la localisation lésionnelle. Notre propos est d'essayer de savoir, à partir de données physiologiques et biologiques, s'il est effectivement possible de faire une différence entre les deux grands types cliniques d'hypotension orthostatique primitive et de les rattacher ainsi à des lésions respectivement pré et post ganglionnaire sympathique.

Nous avons tenté de préciser successivement :

- la physiopathologie du trouble postural
  - . par des tests physiologiques et pharmacologiques explorant plus ou moins sélectivement l'arc baroreflexe
  - . par des dosages biologiques en decubitus et sous stimulations diverses.
- la physiopathologie de l'autoregulation cérébrale par mesure dynamique du débit sanguin cérébral
- les perturbations neurochimiques centrales
- enfin l'effet de l'association thérapeutique IMAO-L Dopa.



## CHAPITRE II

### MATERIEL ET METHODE

---



Notre étude a porté sur 8 malades, 5 hommes et 3 femmes, âgés de 46 à 77 ans, provenant de divers services hospitaliers lyonnais. 6 cas ont été diagnostiqués à l'hôpital neurologique ( Service Pr GIRARD\_ Pr SCHOTT- Pr Agr TRILLET : 4 malades; Service Pr DEVIC- Pr AIMARD : 2 MALADES ). 1 malade a été adressé dans une unité de cardiologie ( Dr DEYRIEUX - Hp St JOSEPH ) et le dernier dans un service de médecine interne à orientation pneumologique ( Pr KALB - Hp Croix Rousse ).

# I- LES CRITERES DE DEFINITION DE L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE.

Furent ceux retenus par la plupart des auteurs de langue française ( NICK ( 138 ); VERON et ESCOURDILLE ( 187 ); DEROUESNE ( 60 ); STERNON et FRANKEN ( 174 ); FICHEFET ( 70 ); CLOAREC ( 46 ) à la suite des travaux lyonnais de PONT ( 143 ) exigeant UNE CHUTE TENSIONNELLE

1. INTENSE au moins comprise entre 20 et 40 mm Hg pour la systolique et entre 10 et 30 mm Hg pour la diastolique, dès la première minute d'orthostatisme.

2. DURABLE pendant toute l'épreuve d'orthostatisme ( au minimum 5 minutes ) et cédant dès que l'on replace le sujet en décubitus.

## 3. POUVANT S'ACCOMPAGNER

- de manifestations ischémiques cérébrales à expressions visuelle, vestibulaire ou syncopale constituant le syndrome orthostatique
- d'autres perturbations végétatives ( sudorales, génitales, vésicales ou pupillaires )
- et de manifestations neurologiques complexes d'apparition progressive.

4. SURVENANT EN L'ABSENCE DE TOUTE ETIOLOGIE DECELABLE par les examens cliniques et paracliniques.

## II- CONDUITE DE L'EXPLORATION DES REFLEXES CIRCULATOIRES

Deux paramètres cardio-vasculaires (tension artérielle et fréquence cardiaque) ont été étudiés au cours d'une batterie de tests, classifiés selon la partie de l'arc réflexe mise en jeu et conduits dans l'ordre exposé (IBRAHIM 99).

La fréquence cardiaque fut calculée à l'aide d'une réglette sur l'enregistrement électrocardiographique continu.

La pression artérielle humérale fut mesurée par la méthode stéthacoustique à l'aide d'un brassard à tension relié à un manomètre à mercure.

1. L'INTEGRITE GLOBALE DU REFLEXE BARORECEPTEUR a été testée:

a) par une simple épreuve d'orthostatisme avec détermination des paramètres cardio-vasculaires, en décubitus après une nuit de repos, puis après au minimum deux minutes de station debout immobile ou de station assise si le lever s'avérait impossible. Physiologiquement SASSARD et Coll. (155) observent chez 12 témoins, dès la première minute d'orthostatisme, une accélération du rythme cardiaque de 20 pulsations par minute et une augmentation tensionnelle systolique de 12 mm Hg et diastolique de 17 mmHg

b) par une manoeuvre de Valsalva en décubitus (avec mesures simultanées de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle humérale avant, pendant et immédiatement après une inspiration profonde suivie d'un effort expiratoire à glotte fermée d'intensité et de durée exactes non quantifiées dans notre protocole.

En cas d'analyse fine par mesure sanglante de la pression artérielle (diagramme n° 1) (TAILLANDIER 178), l'augmentation de pression intrathoracique entraîne normalement un pic hypertensif de 18 mm Hg lié à la chasse sanguine (phase I), puis une hypotension artérielle de 35 mm Hg par diminution du retour veineux (phase II), corrigée en cinq à sept secondes par mise en jeu des barorécepteurs avec tachycardie par relâchement vagal et vasoconstriction artériolaire et veineuse (phase III). Deux à trois secondes après la fin de l'épreuve, la réduction de l'hyperpression thoracique entraîne une chute tensionnelle brusque (phase IV) suivie à la cinquième seconde d'une hyper-

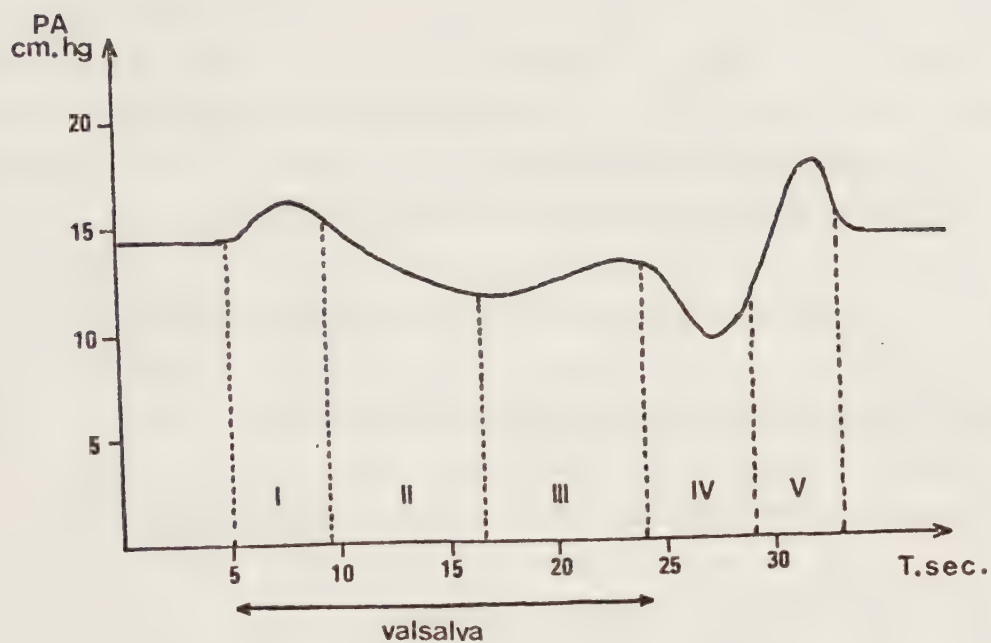


DIAGRAMME N°I

Modifications tensionnelles observées au cours de la manœuvre de Valsalva chez le sujet normal  
(emprunté à TAILLANDIER ) (178)

tension (overshoot) par restauration du retour veineux donc du volume systolique et surtout par maintien de la vasoconstriction artériolaire, déclenchant elle-même une bradycardie (phase V).

## 2. LA REACTIVITE DU CENTRE VASOMOTEUR BULBAIRE

a été étudiée en décubitus par mesure des paramètres cardiovasculaires du sujet avant et après une hyperventilation aussi profonde et rapide que possible pendant une quinzaine de secondes; chez les témoins la vasoconstriction cérébrale qui suit la diminution de la  $pCO_2$  déprime le tonus du centre vasomoteur et donc la pression artérielle (SHARPEY-SCHAFER).

## 3. L'ETUDE DES FIBRES SYMPATHIQUES EFFERENTES

a) à destinée artériolaire a été réalisée :

- par un test au froid :

le malade étant allongé, une de ses mains est complètement plongée pendant au moins 60 secondes dans une bassine d'eau glacée. On observe normalement une hausse tensionnelle atteignant dès la première minute 16 à 20 mm Hg pour la systolique et 12 à 15 mm Hg pour la diastolique, le stimulus thermique transmis par les faisceaux spinothalamiques engendrant une réponse médullaire sympathique réflexe (GOULON).

- par un test de calcul mental :

l'exécution par le patient d'opérations arithmétiques simples entraîne normalement une tachycardie et une discrète hypertension.

- par un test au bruit subit :

le fait d'applaudir à proximité d'un sujet non prévenu entraîne physiologiquement une hausse tensionnelle (JOHNSON et SPALDING).

b) à destinée veineuse a été réalisée par mesure, au niveau d'un avant bras en arrêt circulatoire temporaire, de la pression veineuse avant et après une inspiration profonde (SAMUELOFF et BEVEGARD 154). Chez nos malades, allongés et immobiles, un cathéter est placé dans une veine d'un avant bras puis relié à un manomètre à eau dont le zéro de référence est pris dans le plan horizontal à l'extrémité du cathéter. Un brassard à tension

est gonflé juste au niveau du coude à une pression de 250 mm Hg. Deux minutes après l'obtention d'une pression veineuse basale stable, les sujets effectuent plusieurs inspirations profondes et les variations de pression veineuse observées sont exprimées en centimètres d'H<sub>2</sub>O. Dans un membre occlus par un brassard gonflé largement au dessus de la pression artérielle maxima, la pression veineuse se stabilise au bout de deux minutes au niveau de la pression artérielle résiduelle de 24 mm Hg.

L'augmentation physiologique, rapide, nette (19 mm Hg) et brève (70 à 80 secondes) de la pression veineuse est due à l'augmentation du tonus pariétal du système veineux capacitif. Ce réflexe veino-constricteur à l'inspiration profonde prend sa source dans des récepteurs sensibles à l'étirement situés dans la paroi thoracique et le diaphragme. Les variations actives du tonus des muscles respiratoires engendrent des volées d'influx dans les voies afférentes s'articulant directement avec les voies sympathiques médullaires (BROWSE et HARDXICK 33).

#### 4. L'INTEGRITE DU CENTRE CARDIOMODERATEUR BULBAIRE ET DES FIBRES EFFERENTES VAGALES

a été testée par mesure des paramètres cardio-vasculaires avant et après :

- compression oculaire: entraînant physiologiquement un ralentissement cardiaque de 6 à 12 pulsations par minute (PONT 143).
- compression sino-carotidienne droite ou gauche engendrant normalement un ralentissement cardiaque de 6 à 10 pulsations par minute et une chute de tension systolique et diastolique de 5 à 20 mm Hg (PONT 143).
- injection intraveineuse d'atropine à la dose de 0,5 ou 1 mg selon les malades. HEIMBACH (90) observe en 1972 chez six témoins sains une accélération cardiaque moyenne maximale de  $38 \pm 5,4$  battements par minute, la dose nécessaire pour obtenir cette réponse ne dépassant jamais 0,03 mg/kg.

5. LA REACTIVITE DES RECEPTEURS ARTERIOLAIRES, L'INTEGRITE DE L'ARC AFFERENT (barorécepteurs, fibres autonomes) ET DES EFFERENCES VAGALES ont été testées par perfusion de Noradrénaline.

Une demie ou une ampoule de 8 mg de LEVOPHED diluée selon les cas dans 500 ou 1000 ml de serum glucosé isotonique a été perfusée pendant 6 à 20 minutes selon la tolérance clinique et/ou électrocardiographique. Le débit de perfusion, non quantifié avec précision a été cependant régulièrement augmenté jusqu'à l'obtention d'un plateau tensionnel maximum stable en décubitus. GOULON observe chez les sujets normaux une poussée hypertensive par agonisme des alpha récepteurs (normalement inférieure ou égale à 23 mm Hg pour la systolique et à 19 mm Hg pour la diastolique si le débit minute est fixé à 0,05 mcg/kg/mn et une bradycardie réflexe.

### III- CONDUITE DE L'ETUDE DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

Notre protocole dérivé de celui proposé par ANNAT et coll. (3) a été appliqué chez tous les patients dans l'ordre exposé, en l'absence de traitement médicamenteux et sous régime normosodé.

1. Recueil des urines de 24 heures, trois jours consécutifs, permettant de doser par méthode fluorimétrique (PEYRIN) l'élimination urinaire quotidienne des catécholamines. Valeurs normales des catécholamines urinaires et de leurs métabolites  $\pm$  SEM ( PEYRIN et DALMAZ 142):

|                                        |                           |
|----------------------------------------|---------------------------|
| . VMA                                  | : 6,8 $\pm$ 4,2 mg/24 h   |
| . Adrénaline                           | : 16 $\pm$ 3,4 mcg/24 h   |
| . Noradrénaline                        | : 83 $\pm$ 10 mcg/24 h    |
| . Metadrénaline                        | : 157 $\pm$ 20 mcg/ 24h   |
| . Normétadrénaline                     | : 167 $\pm$ 19 mcg/ 24 h  |
| . HVA                                  | : 4 $\pm$ 1 mg/24 h       |
| . Methoxy-hydroxy-phenyl glycol(MHPG): | 0,93 $\pm$ 0,27 mg/ 24 h. |

2. L'ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA POSITION CORPORELLE SUR LES DEBITS URINAIRES D'ADRENALINE ET DE NORADRENALINE a été menée en dosant, après absorption de 250 ml d'eau, les catécholamines urinaires témoins émises pendant deux heures de décubitus faisant suite à une nuit de repos complet, puis celles émises les deux heures suivantes au cours d'une marche entrecoupée de stations assises brèves en cas de malaises orthostatiques. Pour être comparatifs, les débits urinaires des catécholamines couché et debout ont été exprimés en ng/mg créatinine, permettant de ne pas tenir compte de la baisse du débit de filtration rénal engendré par l'hypotension orthostatique.

Valeurs normales en décubitus  $\pm$  SEM (CLAUSTRE, PEYRIN, FITOUSSI, MORNEX 45).

Adrénalinurie  $\sigma = 27 \pm 5$  ng/mg créat. ou  $42 \pm 9$  ng/mn  
 $\varnothing = 17,4 \pm 2,5$  ng/mg créat. ou  $17 \pm 3$  ng/mn

Noradrénalinurie

$\sigma = 134 \pm 24$  ng/mg créat. ou  $203 \pm 36$  ng/mn  
 $\varnothing = 89 \pm 8$  ng/mg créat. ou  $88 \pm 10$  ng/mn

3. L'ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA POSITION CORPORELLE SUR LES PARAMETRES SANGUINS a été conduite de façon analogue. Chez les malades strictement couchés depuis la veille au soir, on préleva en décubitus, par un cathéter placé dans une veine de l'avant bras 20 ml de sang témoin. Le même prélèvement fut répété en orthostatisme après 5 à 90 minutes de station assise ou debout immobile et/ou de marche selon la tolérance clinique et manométrique. Sur les échantillons sanguins conservés à 4°C dans un récipient réfrigéré puis centrifugés, ont été analysés: - les CATECHOLAMINES PLASMATIQUES couché et debout, l'adrénaline et la noradrénaline étant séparées sur colonne d'amberlite CG50 puis dosées par microméthode fluorimétrique (PEYRIN et PEQUIGNOT 141).

Valeurs normales  $\pm$  SEM

Adrénaline plasmatique couché  $\bar{O}=47 \pm 9$  pg/ml;  $O=25 \pm 7$  pg/ml  
assis  $\bar{Q}=83 \pm 18$  pg/ml

Noradrénaline plasmatique

couché  $\bar{O}=190 \pm 45$  pg/ml;  $O=89 \pm 16$  pg/ml  
assis  $\bar{Q}=375 \pm 45$  pg/ml

- l'activité rénine plasmatique couché et debout, déterminée par dosage radio-immunologique de l'angiotensine I libérée (VINCENT, SASSARD, CIER)

Valeur normale  $\pm$  SEM après dix heures de décubitus:

$23,5 \pm 3,1$  ng/l/mn

- la concentration d'aldostérone plasmatique couché et debout, dosée par méthode radio-immunologique en phase solide (BIZOLLON, RIVIERE, FRANCHIMON)

Valeur normale  $\pm$  SEM après dix heures de décubitus:

$35 \pm 4$  pg/ml

- l'activité dopamine bêta hydroxylase plasmatique couché et debout, déterminée par méthode spectrofluorimétrique (NAGATSU et UDDIENFRIED)

Valeur normale  $\pm$  SD en décubitus :  $24,1 \pm 13,6$  U I

#### 4. L'ETUDE DE L'INFLUENCE DE L'HYPOGLYCEMIE

a été réalisée , en décubitus, par injection intraveineuse d'insulin ordinaire (Actrapid\*, 1 unité/10 kg poids corporel)

- les débits urinaires d'adrénaline et de noradrénaline ont été calculés sur une diurèse de deux heures en hypoglycémie induite par une charge hydrique de 250 ml et ont été comparés à ceux obtenus sur une diurèse témoin préalable de même durée et induite par la même charge hydrique.

les échantillons sanguins prélevés avant l'injection d'insuline puis une et deux heures après, ont permis de doser la glycémie, l'activité rénine plasmatique et l'activité dopamine bêta hydroxylase témoins et sous hypoglycémie.

5. L'ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA DEPLETION SODEE SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE a été conduite en soumettant les malades à un régime sans sel strict pendant deux jours et en leur administrant conjointement un salidiurétique (Ditériam<sup>\*</sup> 2 cp/j) sous surveillance de la natriurèse. Pour chaque malade, l'épreuve de stimulation posturale fut conduite de la même façon et pendant la même durée que précédemment, permettant ainsi de comparer les valeurs de l'activité rénine plasmatique et de la concentration plasmatique d'aldostérone couché et debout sous déplétion sodée, à celles obtenues en régime normosodé .

6. L'ETUDE DANS LE LCR DES METABOLITES DES NEUROMEDIATEURS CENTRAUX: a été réalisée selon le protocole du test au probenecide intra veineux (RENAUD 148), nécessitant deux ponctions lombaires, espacées de 1 à 3 jours et réalisées à la même heure chez un malade resté allongé les huit heures précédentes.

Le premier temps permet de définir le taux de base des métabolites dans le LCR.

Valeurs normales  $\pm$  SEM

HVA =  $47 \pm 8$  ng/ml

5 HIAA =  $21 \pm 3$  ng/ml

Le deuxième temps, pratiqué après perfusion pendant cinq heures de Probenécide (75 mg/kg de Bénémidé<sup>\*</sup> dilué dans 1000 cc de NaCl isotonique), permet d'apprécier le taux de renouvellement des métabolites dans le LCR.

Valeurs normales  $\pm$  SEM

HVA =  $172 \pm 30$  ng/ml

5 HIAA =  $114 \pm 19$  ng/ml

#### IV. CONDUITE DE L'EXPLORATION HEMODYNAMIQUE CEREBRALE

Elle a été menée selon deux méthodes :

1. METHODES INDIRECTES OBJECTIVANT LE RETENTISSEMENT CEREBRO-VASCULAIRE DE LA CHUTE DE PRESSION SYSTEMIQUE LORS DES CHANGEMENTS POSITIONNELS.

a) Etude du retentissement carotidien par une ophtalmodynamométrie dynamique avec prise simultanée de la pression artérielle humérale et de la tension de l'artère centrale de la rétine en décubitus puis en position assise.

b) Etude du retentissement fonctionnel cérébral par un EEG sur table basculante avec enregistrement continu des modifications électriques lors de la bascule tête haute.

2. MESURE DIRECTE DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL REGIONAL EN POSITIONS COUCHEE ET ASSISE

Le débit sanguin cérébral régional a été mesuré par la méthode d'inhalation du Xénon 133 et soustraction 80 Kev-30 Kev mise au point par MEHIER, MALLET, BOURRAT et FIERE (128). Les radiations émises sont recueillies à l'aide de deux détecteurs de grande dimension placés à 1 cm du plan cutané et explorant symétriquement dans chaque hémisphère une zone de forme ovoïde d'environ 80 cm<sup>3</sup> de volume. L'enregistrement est continu; après une phase ascendante, correspondant à l'inhalation pendant trois à cinq minutes de 12 millicuries de Xenon, jusqu'à un plateau témoignant de la répartition homogène du gaz dans le parenchyme cérébral, on observe, le sujet respirant à l'air libre et la recirculation pulmonaire étant éliminée, les courbes de lavage du Xenon 133 cérébral pendant une vingtaine de minutes. Ces courbes, correspondant à des rayonnements gamma de faible énergie (30 Kev composant d'activité du scalp) et d'énergie moyenne (80 Kev composant d'activité centrocérébrale et du scalp) sont enregistrées et traitées directement par un calculateur H.P. 928, qui permet par soustraction 80 Kev- 30 Kev, d'obtenir une fonction bi exponentielle décroissante correspondant à l'activité cérébrale centrale. Les coefficients des deux exponentielles permettent de calculer les débits sanguins moyens de la substance grise (pente aiguë) et de la substance blanche (pente lente).

L'enregistrement bicompartimental a été fait, approximativement au niveau des mêmes zones fronto temporales, d'abord en position couchée puis dix minutes après le passage en position assise. Ce délai, inhérent à l'installation du malade, empêche donc l'enregistrement des variations instantanées de débit lors des changements positionnels.

- Les valeurs normales en décubitus sont en accord avec celles de la littérature

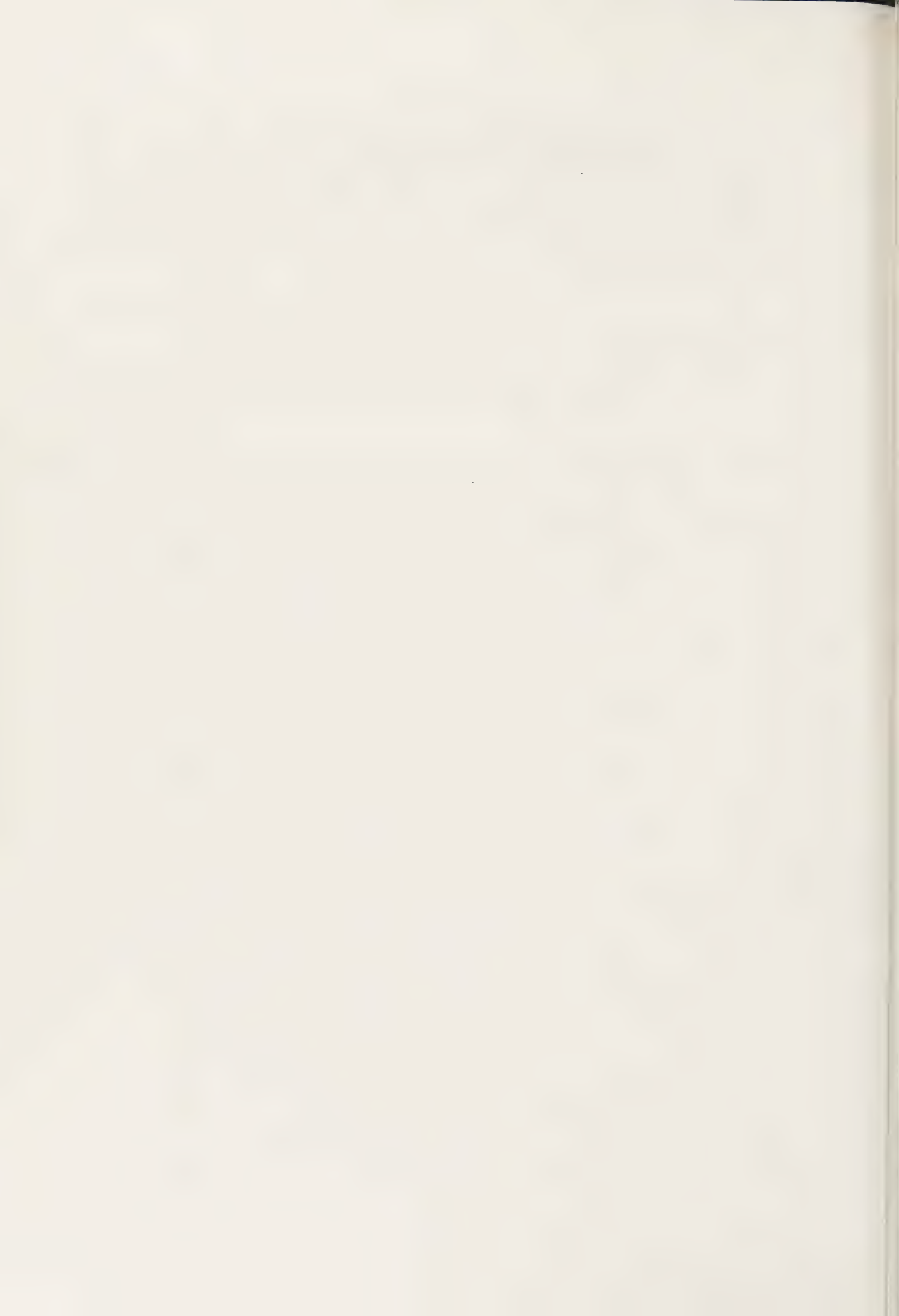
substance grise =  $60 \pm 5$  ml/mn/ 100 g

substance blanche =  $15 \pm 2$  ml/mn/100 g

- La chute physiologique du débit sanguin cerebral en position assise, appréciée chez 3 temoins sains, peut atteindre :

4% en moyenne pour la substance grise ( 65,1 à 62,6 )

17% en moyenne pour la substance blanche ( 11,2 à 9,3 ).



### CHAPITRE III

#### OBSERVATIONS

---



Dans ce chapitre nous avons présenté, dans un souci de clarté, chaque observation de façon complète (réflexes circulatoires et localisation présumée de la lésion, paramètres biologiques, hémodynamique cérébrale et thérapeutique).

Les résultats globaux de notre série de malades seront repris dans le chapitre suivant.

La classification est la suivante :

1. Syndrome de Shy et Drager
  - . "Sous type I" (Syndrome parkinsonien isolé)
    - obs. n° III (H) publiée par D. BOISSON et Coll.(1977)
    - obs. n° VIII (H)
  - . "Sous type II" (Atrophie de système multiple)
    - obs. n° I (H)
    - obs. n° II (H)
    - obs. n° VII (H)
    - obs. n° V (F)
2. Hypotension orthostatique idiopathique (BRADBURY-EGGLESTON)
  - obs. n° IV (F)
  - obs. n° VI (F)

#### OBSERVATION N° I

I. Monsieur COU... Pierre, âgé de 66 ans, est hospitalisé le 11. 7. 1973 à l'hôpital neurologique (service Pr GIRARD-Pr SCHOTT Dossier n° 73 04 609) pour bilan de troubles de la marche et altération de l'état général.

L'ANAMNESE retient une tuberculose pulmonaire droite dépistée à 33 ans et un syndrome anxio-dépressif à 56 ans.

Les premiers symptômes neurologiques datent de janvier 1972 à l'âge de 65 ans avec lors de la marche, sensations de jambes lourdes et d'instabilité n'occasionnant pas de chutes. Ces troubles majorés par un élément phobique, contraignent le malade à ne plus quitter son domicile.

Puis apparaissent des crampes des deux mollets et des sensations algoparesthésiques distales des membres inférieurs à type de striction en étou, de brûlures profondes, de fourmillements et d'hyperesthésie cutanée entraînant en décubitus une agitation incessante des pieds comme dans un "syndrome des jambes sans repos".

Enfin au cours des six mois précédant l'hospitalisation s'installe une anorexie, une constipation opiniâtre et un amaigrissement de sept kilos.

A L'EXAMEN la marche est précautionneuse à petits pas, mais sans ataxie.

- l'atteinte périphérique prédomine aux membres inférieurs avec amyotrophie diffuse majorée par l'amaigrissement et quelques fasciculations musculaires surtout au niveau des mollets et des cuisses.

Le réflexe achilléen gauche est aboli et le droit est très faible. La force musculaire segmentaire est normale. Il n'y a cependant pas de douleurs à la pression des mollets et aucun déficit sensitif objectif malgré une ébauche de Romberg. On ne note pas de troubles trophiques ou vasomoteurs. Le contrôle sphinctérien est

normal.

- Les réflexes rotuliens sont un peu vifs et les cutanés abdominaux inférieurs abolis, mais les réflexes cutanés plantaires se font en flexion.
- Il n'y a pas d'atteinte des autres fibres longues, ni des nerfs crâniens.
- Le reste de l'examen clinique est normal.

Ce tableau oriente donc vers une neuropathie périphérique associée peut être à un syndrome myélopathique de type corne antérieure (importance de l'atrophie ; fasciculation). L'atteinte marquée de l'état général fait suspecter une étiologie paranéoplasique.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- L'électromyogramme confirme l'atrophie neurogène diffuse mais prédominante aux membres inférieurs avec participation de type névritique (ralentissement de la conduction nerveuse motrice dans les deux SPE) et atteinte des cornes antérieures (fasciculations et potentiels de grande amplitude).
- la biopsie nerveuse ne montre qu'une discrète prolifération schwannienne et une très minime sclérose endoneurale sans infiltration étiologique spécifique.
- la ponction lombaire est normale : 1 leucocyte/mm<sup>3</sup> ; glucose = 0,70 g/l ; protéines = 0,29g/l ; albumine = 23 mg/ 100ml ; IgG = 2,9 mg/100 ml ; profil dégénératif à l'immunoélectrophorèse avec augmentation de la préalbumine et de la transferrine 2.
- le bilan biologique est satisfaisant
  - . ionogramme sanguin et urinaire, azotémie, glycémie, hyperglycémie provoquée normaux. Glycosurie de 24 heures nulle.
  - . sérologie syphilitique négative
  - . VS, NFP, hémoglobine, fer sérique, myélogramme normaux.
  - . bilan hépatique normal, absence d'antigène Australia
  - . Electrophorèse et bilan phospho-calcique normaux.
  - . les dosages vitaminiques sanguins montrent cependant une légère carence en vitamines B6 et B 12 et en Acide Folique, le taux de B1 étant normal.
- le bilan radiologique à la recherche d'un carcinome viscéral n'apporte pas d'éléments supplémentaires
  - .UIV, transit oesogastroduodéal, lavement baryté, scintigraphies hépatique et pancréatique normaux.
  - . l'infiltrat pulmonaire droit semble cicatriciel sur les tomographies et les cultures de BK sont stériles.
  - . les radiographies du squelette montrent une densification irrégulière et fibrillaire de la dernière vertèbre lombaire. Du fait de la négativité des explorations précédentes, d'un toucher rectal et de phosphatases acides normales, on pense à une maladie de PAGET localisée sans modifications des phosphatases alcalines sériques et de l'hydroxyprolinurie.

#### EVOLUTION

Au cours de la troisième semaine d'hospitalisation, on assiste à l'aggravation de l'anxiété préexistante puis à une bouffée délirante sur fond de confusion mentale au cours d'un épisode fébrile d'origine urinaire. Trois électroencéphalogrammes successifs sont normaux, ainsi que la scintigraphie cérébrale.

Il n'y a pas d'anomalies de la motilité oculaire ni du fond d'oeil. L'état psychique s'améliore rapidement avec huit jours de traitement neuroleptique et anxiolytique sans effet hypotenseur (TA à 120/70 mm Hg couché et debout), ni extrapyramidal.

Le malade sort du service le 22.8.1973 avec la suspicion diagnostique d'encephalomyeloneuropathie carentielle et est mis sous traitement polyvitaminique et anabolisant.

II. Lors d'une seconde hospitalisation trois mois plus tard (19.11. au 22.12. 1973) on constate sous traitement une nette amélioration de l'état général avec prise de six kilos. L'examen neurologique est inchangé, mais les troubles sensitifs subjectifs sont moins prononcés et le nouvel électromyogramme note une amélioration des vitesses de conduction motrice.

A nouveau se développe dans le service sur un fond d'hyperanxiété un état confuso-délirant avec thèmes de persécution, hallucinations visuelles et une insomnie chronique qui nécessitent la reprise temporaire d'un traitement neuroleptique, antidépresseur et anxiolytique (Halopéridol 3 mg/j, Chlorpromazine 50 mg/j, Trimeprimine 100 mg/j et Oxazepan 30 mg/j) bien supporté sur le plan tensionnel.

III. Les deux années suivantes le tableau clinique se modifie peu, une nouvelle bouffée délirante et une reprise de l'amaigrissement nécessitant une troisième hospitalisation. (18.9 au 9.10. 1975). Les algoparesthésies d'abord sensibles au traitement anxiolytique se sont accentuées depuis mai 1975 avec agitation incessante des pieds et des orteils et fasciculations du quadriceps.

L'aréflexie achilléenne s'est bilatéralisée; l'électromyogramme est inchangé, les vitesses de conduction motrice s'étant même normalisées trois mois après l'interruption du traitement vitaminique.

Lors de la reprise du traitement oral d'Halopéridol (Haldol 3 mg/j) de Trimeprimine (Surmontil 75 mg/j) et d'Oxazepan (Seresta 150 mg/J) une nette tendance à l'hypotension orthostatique se dessine avec une tension de 140/80 mm Hg en décubitus et de 80/60 mm Hg en orthostatisme. Sous Heptaminol (Heptamyl 3 cp/j) il n'y a pas de troubles fonctionnels et le malade poursuit cette thérapeutique jusqu'en janvier 1976. L'halopéridol est alors interrompu devant la constatation d'une rigidité diffuse et massive qui disparaît rapidement à l'arrêt du traitement.

IV. En raison de l'installation d'un syndrome dépressif, cinq mois plus tard, une quatrième hospitalisation est nécessaire (21. 2 au 3.4. 1976).

La tension artérielle, notée à l'entrée à 130/80 mm Hg en décubitus et 110/70 mm Hg en position debout, va s'effondrer en orthostatisme après seulement six jours de traitement par la Clomipramine IV (150 mg d'anafranil à raison de 25 mg/j). Les lipothymies sont immédiates lors du lever avec une TA systolique imprenable pour une tension clinostatique de 110/55 mm Hg. Malgré l'interruption de la Clomipramine et la prescription couplée d'Heptaminol (Heptamyl 3 cp/j), d'Étilefrine (Effortil 90 gouttes/j) et d'extraits surrénaux (Cortine 1 IM/j), la correction tensionnelle est très lente puisque 15 jours plus tard la tension systolique en orthostatisme est toujours de 40 mm Hg. Elle se normalisera cependant au bout d'un mois.

. L'examen neurologique et l'EMG sont inchangés;

V. Quatre ans et demi après le début clinique lors d'une cinquième hospitalisation (21.7. au 17.8. 1976) motivée par une nouvelle recrudescence de l'anxiété et des troubles de la marche, le tableau clinique s'est complété :

. la neuropathie périphérique des quatre membres s'accompagne de signes subjectifs toujours aussi intenses. On note l'abolition des stylo-radiaux et des bicipitaux s'ajoutant à celle des achilléens. L'EMG objective à nouveau un ralentissement de la conduction nerveuse motrice dans le SPE gauche et le médian droit.

. surtout s'est installé un syndrome parkinsonien bilatéral avec hypertonie crantée de la racine des quatre membres et de la nuque avec signe de l'oreiller psychique et attitude générale en flexion. L'akinésie est plus modérée avec toujours marche à petits pas mais avec conservation du balancement des bras. Le visage est totalement aminé avec rareté du clignement et réflexe nasopalpébral inépuisable. Il n'y a pas de tremblement de repos mais un discret tremblement d'attitude. On note une gêne aux mouvements rapides et répétitifs (marionnettes) et une micrographie. La voix est lente et monotone.

. enfin, la tendance hypotensive en orthostatisme s'est précisée puisque 15 jours après l'arrêt du traitement anxiolytique et neuroleptique (Trimeprazine (théralène 15 mg/j), Oxazepan (Seresta 150 mg/j) et Chlordiazepoxide (Librium 60 mg/j)) la moyenne tensionnelle reste de 120/60 mm Hg en décubitus et de 70/40 mm Hg en orthostatisme, malgré la prescription d'Heptaminol d'extraits surrénaliens et de Cyproheptadine (Periactine 12 mg/j). Il n'y a pas de syncopes, mais des sensations vertigineuses aux changements de position.

Cette triple association fait porter le diagnostic de syndrome de Shy et Drager à début périphérique très atypique.

. le malade signale une anhydrose au niveau du visage et des membres supérieurs remontant à plusieurs années. La peau apparaît effectivement sèche mais les aisselles sont moites.

. il n'y a pas de troubles sphinctériens hormis une petite polakiurie nocturne et la constipation ancienne.

. les pupilles sont égales et symétriques et réagissent normalement à la lumière et à l'accommodation.

. l'exploration n'est pas poussée plus loin en raison de la survenue d'un état délirant avec agitation et agressivité nécessitant la prise de Propericiazine (Neuleptil 10mg/j).

Au cours d'un séjour de deux mois en maison de repos, les grandes lipothymies orthostatiques sans syncopes et les troubles du comportement s'amendent sous Phenylephedrine seule (Néosynéphrine 90 gouttes par jour).

VI. Le bilan para clinique est réalisé au cours d'une sixième hospitalisation (18.10 au 29.10. 1976). Toute thérapeutique étant interrompue depuis un mois.

.Le bilan surrénalien : test à l'eau normal  
absence de calcification sur l'ASP et d'anticorps antisurrénaux.  
Cortisolémie=11,5 (N=13 $\pm$  3). Seul l'ACTH est élevé (102 et 111 pg/ml, N= 35 $\pm$  15).

### . Exploration du système nerveux autonome

#### 1° Tests explorant l'arc baro-réflexe

##### - Epreuve d'orthostatisme

La tension de décubitus s'abaisse en moyenne de 50 mm Hg pour la systolique et 20 mm Hg pour la diastolique après deux minutes d'orthostatisme (125/75 à 75/55 mm Hg).

Parallèlement le pouls s'accélère en moyenne de 16 pulsations par minute (83 à 99). Il n'y a pas de trouble de conduction sur l'ECG couché ou debout.

- La manoeuvre de Valsalva est anormale avec réactions pressive (140/90 à 150/100 mm Hg) et bradycardique (100 à 98), très insuffisantes après l'expiration forcée.

- lors du test au froid, deux minutes après l'immersion du bras droit dans l'eau glacée, la réponse pressive (155/100 à 160/90) et la tachycardie (87 à 92) sont insuffisantes.

- la compression sino carotidienne entraîne une nette bradycardie (102 à 80 pulsations/minute) et une baisse tensionnelle (170/90 à 145/90 mm Hg).

La compression oculaire est également probante (105 à 99/minute et 150/100 à 170/90 mm Hg).

- l'injection IV de 1 mg d'atropine est sans effet puisque le pouls et la tension, notés toutes les deux minutes pendant trente minutes, ne varient respectivement que de 87/mn et 135/80 mm Hg avant l'injection à 91/mn et 140/90 mm Hg entre les 4 ème et 10 ème minutes suivant l'administration.

- la perfusion intraveineuse de Noradrénaline (1 ampoule de 8 mg de Levophed dans 500 cc de glucosé isotonique) entraîne une réponse hypertensive exagérée mal tolérée par le malade avec céphalées et oppression thoracique. La tension s'élève de 125/80 mm Hg au départ à 210/140 à la deuxième minute de la perfusion, 250/140 aux quatrième et cinquième minutes, 240/140 à la sixième minute, 230/130 à la septième minute, 220/130 à la huitième minute et 250/150 aux 9 ème, 10 ème et 11 ème minutes.

Il n'y a aucune bradycardie réflexe, le rythme cardiaque variant de 69 au départ à 80, 82, 81, 81, 80, 82, 91, 91, et 95 aux temps respectifs de perfusion.

L'injection est interrompue à la 12 ème minute en raison de la survenue d'extrasystoles ventriculaires polymorphes et en salves; 9 minutes plus tard la tension est retombée à 125/100 mm Hg et le pouls à 83/mn.

2° L'augmentation de 3,5 cm H<sub>2</sub>O de la pression veineuse périphérique du bras gauche sous hyperventilation traduit une absence de veinoconstriction sympathique.

#### 3° Etude de la sudation

. la pilocarpine IM (1 ampoule de 10 cg) stimule normalement les glandes sudoripares avec piloérection et sudation diffuse

. la thermographie cutanée est tout à fait normale avec une température superficielle de 31°C.

4° Le tonus sympathique pupillaire est normal avec mydriase lors de l'instillation de cocaïne.

### . Les explorations biologiques

#### 1° Dosage des catécholamines urinaires

a) l'élimination urinaire par 24 heures la métadrénaline (369 mcg), l'adrénaline (55 mcg) et la noradrénaline (214 mcg) sont élevées. L'HVA est indosable. Le VMA (6,8 mg), la normétadrénaline (188 mcg) et le MHPG (1,29 mg) sont normaux.

b) le débit urinaire en décubitus est normal pour la noradrénaline (30 et 41 ng/mg créatinine) et élevé pour l'adrénaline (66 et 42 ng/mg créatinine).

c) l'étude dynamique montre une absence d'augmentation des débits urinaires de noradrénaline et d'adrénaline.

- après deux heures de marche engendrant une chute tensionnelle systolique de 70 mm Hg et diastolique de 40 mm Hg sans accélération notable du rythme cardiaque (+ 18/mn) (Noradrénaline=130 ng/mg créatinine; Adrénaline= 67 ng/mg créatinine).

- et sous hypoglycémie (5 U I0) s'accompagnant de malaise général, sueurs profuses, petite poussée tensionnelle et tachycardique. (Variation de l'adrélinurie =+ 1 ng/mg créatinine; variation de la Noradrélinurie =+ 16 ng/mg créatinine; variation de la glycémie =- 45 g/l).

## 2° Mesure des paramètres plasmatiques en régime normosodé

### a) en décubitus

l'activité rénine plasmatique (ARP = 12,1 et 18,5 ng/l/min) et la concentration d'aldostérone plasmatique (PAC= 28 pg/ml) sont à la limite inférieure de la normale.

L'activité dopamine bêta hydroxylase plasmatique (DBH= 15,1 et 15,3 UI) est normale.

### b) après une heure de marche

l'élévation de l'ARP (23,2 ng/l/mn) et de la PAC (44 pg/ml) est très insuffisante. La DBH (16,8 UI) augmente peu.

c) sous hypoglycémie l'ARP (15,1 et 13,8 ng/l/mn) et la DBH (11, 0 et 12,4 UI) diminuent légèrement.

3° Dans le LCR les taux de base de l'HVA (37 ng/ml) et du 5 HIAA (16 ng/ml) sont diminués.

.Le débit cérébral de la substance grise mesuré dans la région temporale est abaissé en décubitus (39 ml/mn/100g à droite et 40,2 à gauche) et diminue d'environ 35% en position assise (27,9 à droite et à gauche).

## VII. Evolution sous traitement

. Pendant quatre mois le malade reçoit une association d'Heptaminol (Heptamyl 3 cp/j) et de Phenylephédrine (Néosynéphrine 90 g/j); l'insomnie persistante obligeant néanmoins le recours au Triméprazine (théralène 15 mg/j) puis au Vinbarbital (Sonuctane 1 cp) et au Noctran (1cp). Le tableau neurologique est inchangé. L'hypotension orthostatique est légèrement réduite pour la systolique (-45 mm Hg) et accentuée pour la diastolique (- 25 mm Hg) mais les lipothymies ont disparu. La tachycardie orthostatique est de plus en plus faible (+ 21 à + 8 /mn).

. l'adjonction au traitement précédent d'un cholinergique ( Difo-  
rene 300 mg/j) et de L Dopa (Modopar 250 mg/j) tend après trois  
semaines d'observation à diminuer l'hypotension orthostatique  
( $\Delta$ Pression systolique = - 35 mm Hg;  $\Delta$ pression diastolique = - 20 mmHg)  
sans entraîner de nouveaux troubles psychiques.

. Le Modopar et la Neosynéphrine sont maintenus seuls pendant  
les quatre mois suivants. L'état clinique se dégrade à nouveau  
avec lipothymies orthostatiques ( $\Delta$ pression systolique -50 mm Hg).  
Majoration de l'état anxiodépressif et du syndrome parkinsonien.

#### VIII. En résumé

Homme âgé de 70 ans en 1977 présentant un syndrome de Shy-Drager  
évoluant depuis cinq ans et demi.

. Début à 65 ans, par une atteinte périphérique diffuse et pares-  
thésiante, avec fasciculation associée à des signes EMG de type  
corne antérieure. Installation un an plus tard de troubles psy-  
chiques confuso délirants paroxystiques et d'une insomnie chroni-  
que. Quatre ans plus tard à l'occasion d'un traitement anti  
dépresseur révélation d'une grande hypotension orthostatique  
asympathicotonique persistante avec lipothymies sans syncopes.  
Quatre ans et demi après le début clinique, apparition d'un syn-  
drome parkinsonien essentiellement hypertonique. Pas d'autre  
atteinte du système nerveux autonome en dehors d'une anhydrose  
ancienne.

. L'inadaptation hémodynamique posturale et la négativité du  
Valsalva impliquent une atteinte de l'arc baro-réflexe.  
L'absence de bradycardie après levophed, la négativité du test  
à l'atropine contrastant avec l'efficacité des compressions ocu-  
laires et carotidienne, suggèrent une atteinte partielle des fibres  
vagues éfferentes cardiaques. La négativité du cold pressor test  
et l'absence d'augmentation de la pression veineuse sous hyper-  
ventilation indiquent une lésion des fibres éfferentes sympathi-  
ques; les récepteurs artériolaires répondent de façon exagérée  
à la noradrénaline exogène. L'innervation sympathique oculaire  
semble intacte.

. Le débit urinaire de catécholamines quantitativement normal  
en décubitus pour la noradrénaline et élevé pour l'adrénaline  
ne s'accroît pas sous stimulations posturale et hypoglycémique.  
Le MHPG urinaire est normal.

- l'activité rénine plasmatique basse en clinostatisme ne varie  
pas sous hypoglycémie et ne s'élève pas suffisamment en ortho-  
statisme.

L'aldostéronémie à la limite inférieure de la normale en décubitus  
ne s'élève pratiquement pas au cours des soixante minutes de mar-  
che.

- la dopamine bêta hydroxylase est normale en décubitus mais  
n'est pas stimulée par l'orthostatisme et l'hypoglycémie.

- s'accordant avec le syndrome parkinsonien clinique l'HVA est  
bas dans le LCR.

. La chute du débit sanguin cérébral lors des changements position-  
nels traduit la perte de l'autorégulation cérébrale contrastant  
avec l'absence de syncopes.

## OBSERVATION N° 2

I . Monsieur PIE... rené, fondeur, père de trois enfants est hospitalisé le 10 juin 1974 à l'âge de 56 ans, à l'hôpital neurologique (Service Pr GIRARD-Pr SCHOTT, dossier n° 74 049 19) pour bilan de troubles de la marche évoluant depuis un an et s'associant à des troubles sphinctériens et génitaux apparus deux ans auparavant.

## L'ANAMNESE révèle

- . en dehors de crises d'asthme paroxystiques de 23 à 38 ans,
- . des lombalgies aiguës typiques récidivant depuis l'âge de 36 ans, s'accompagnant parfois d'irradiations sciatique droite et toujours résolutives en une semaine.

## LA SYMPTOMATOLOGIE

- . débute en 1971 à 53 ans par une polakiurie nocturne sans cause prostatique évidente au toucher rectal et sur l'UIV. Puis apparaissent des urgences mictionnelles diurnes et enfin une incontinence urinaire surtout nocturne, d'abord épisodique puis permanente depuis 1973. Il n'y a aucun trouble de la défécation mais une constipation ancienne.
- . A 54 ans s'installe une impuissance totale sans disparition de la libido.
- . Enfin à 55 ans le tableau se complète par des paresthésies à type de décharges électriques et d'impotence des membres inférieurs surtout à droite, et par une sensation de déséquilibre à la marche sans chutes.

## L'EXAMEN CLINIQUE met en évidence:

- . un syndrome périphérique aux deux membres inférieurs avec abolition du rotulien gauche et hyporéflexie achilléenne droite, sans déficit moteur segmentaire, sans amyotrophie nette mais avec quelques fasciculations surtout quadricipitales gauches. Il n'y a pas de troubles de la sensibilité objective et le réflexe anal est obtenu.
- . un syndrome pyramidal irritatif aux membres inférieurs avec rotulien droit très vif et polycinétique sans clonus de la rotule ni trépidation épileptiforme du pied, diminution nette des cutanés abdominaux droits, oppenheim bilatéral intermittent, ébauche de Babinski droit et salutation des gros orteils à la marche.
- . Il n'y a pas de douleur à la pression des épineuses ou lors de la manœuvre de Lasègue. La colonne lombaire est souple.

L'association chez ce lombalgique chronique d'une vessie neurologique, d'une impuissance, d'un syndrome cordonal postérieur subjectif, d'un syndrome pluriradiculaire type L4 gauche et S1 droit et d'un syndrome pyramidal prédominant à droite fait évoquer une compression du cône médullaire.

## EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- . le bilan biologique est normal
- VS=5%; NFP, ionogramme, prothrombinémie, électrophorèse des protéines normaux.

. les radiographies de l'ensemble du squelette ne montrent pas d'anomalies de la trame osseuse. On note une discrète hyperlordose lombaire avec inflexion légère vers la droite et un pincement minime du disque L5 S1.

. la ponction lombaire est normale : liquide normotendu (18 cm H<sub>2</sub>O); queckenstedt libre; 2 éléments/mm<sup>3</sup>; protéines : 0,31 g/l; albumine: 13,8 mg/100 ml; IgG=7,1%; immunoélectrophorèse normale; glucose= 0,80 g/l

. mais la myélographie lipiodolée montre au niveau lombaire des hernies multiples latéralisées en face des disques L4 L5 et L3 L4 et une volumineuse hernie médiane en regard du disque L2 L3 avec arrêt du produit de contraste à ce niveau.

L'INTERVENTION est pratiquée le 20 juin 1974 avec laminectomie et curetage des trois disques atteints. Macroscopiquement il n'y a pas de véritable hernie discale mais de simples discopathies étagées.

#### L'EVOLUTION

Le malade sort du service le 4 juillet 1974 et est suivi en consultation pendant les deux années suivantes. Sous vitaminothérapie B et kinésithérapie intensive la marche s'améliore légèrement pendant un an. Les troubles urinaires persistent inchangés malgré les traitements anxiolytiques (Oxazepam, clobazam) et antidépresseurs (imipramine), bien supportés sur le plan tensionnel. L'examen clinique reste longtemps superposable au précédent en dehors d'une récupération des cutanés abdominaux droits.

#### II. Lors d'une seconde hospitalisation (20/4/1976-17/5/1976)

LE TABLEAU CLINIQUE s'est complété :

- apparition au premier plan d'un syndrome extrapyramidal avec :
  - . akinésie majeure traduite par une marche à petits pas penché en avant, sans balancement des bras, s'accompagnant fréquemment, surtout lors des demi tours, de chutes en arrière par rétro pulsion. Le visage est figé avec rareté du clignement, hypersialorrhée et hypercrinie. Le réflexe naso-palpébral est vif et le polico-mentonnier est obtenu à droite.
  - . l'hypertonie crantée prédomine aux racines mais est également marquée en axiale avec signe de l'oreiller psychique. Le réflexe de posture du jambier antérieur est exagéré à droite.
  - . le tremblement des doigts est minime et très fin.
- L'écriture est irrégulière mais de taille sensiblement normale. L'adiadococinésie est nette.
- il existe un très discret syndrome cérébelleux statique n'atteignant que les membres inférieurs avec danse des tendons diminution de la résistance à la poussée, sans élargissement du polygone de sustentation.
- le syndrome pyramidal irritatif s'est étendu aux membres supérieurs avec vivacité des réflexes ostéotendineux mais sans signes d'HOFMANN ou de WARTENBERG.
- le syndrome périphérique est également extensif avec abolition des deux achilléens, fasciculations de la langue et amyotrophie du premier espace interosseux gauche. Le masseterin et les réflexes de la ligne médiane sont normaux.

- Enfin la prise systématique de la tension artérielle révèle une hypotension orthostatique totalement asymptomatique cliniquement avec au cours du séjour hospitalier une chute tensionnelle moyenne de 45 mm Hg pour la systolique et de 25 mm Hg pour la diastolique après deux minutes de station debout immobile (125/70 à 80/45 mm Hg), le pouls s'accéléralant en moyenne de 20 pulsations par minute (56 à 76).

Devant l'association de signes dysautonomiques tensionnels et sphinctériens et d'atteintes nerveuses centrales multi systématisées, on évoque le diagnostic de syndrome de Shy et Drager.

- la sudation paraît normale au niveau du visage et les aisselles sont moites
- les pupilles sont égales et réactives à la lumière et à la convergence. Il n'y a pas de paralysie oculo-motrice.
- on ne note pas d'insomnie mais une diminution de l'activité onirique.
- le psychisme est normal.

## EXAMENS PARACLINIQUES

### 1. Investigations neurologiques

. l'électromyogramme révèle des signes d'atrophie neurogène périphérique dans la plupart des muscles explorés aux quatre membres, l'atteinte prédominant cependant aux membres inférieurs (pédieux droit et gauche, quadriceps gauche), mais étant indiscutable au niveau des deux espaces interosseux. Par contre le tracé est normal au niveau de l'hémilangue gauche de même que les vitesses de conduction nerveuse motrice des membres.

. l'examen réflexologique rendu difficile par la neuropathie <sup>périphérique</sup> semble cependant confirmer le syndrome pyramidal avec facilitation importante de la réponse "H" par les mouvements des orteils.

. l'électroencéphalogramme est normal en décubitus.

. la scintigraphie cérébrale ne révèle pas d'anomalies

. la pneumoencéphalographie gazeuse montre un passage normal dans les ventricules et les citernes. Il n'y a pas d'atrophie olivoponto-cérébelleuse sur les coupes tomographiques. Les structures médianes sont en place et les sillons corticaux normaux.

. l'enregistrement polygraphique de sommeil pendant 24 heures ne révèle pas d'anomalies ou de troubles de la vigilance notables pendant l'éveil. Mais l'enregistrement nocturne est pathologique. La durée totale du sommeil est de 276 minutes avec:

- un sommeil lent anormal, haché, de courte durée, entrecoupé de longs éveils

stade I : 70 minutes soit 25,3%

stade II: 151 minutes soit 54,7% avec grapho-éléments anormaux sous la forme de fuseaux pointus au niveau des régions occipitales droites.

stade III: quasi absent 10 minutes soit 3,6%

stade IV : totalement absent : 0 minute.

- le sommeil paradoxal est diminué en valeur absolue (45 minutes) et relative (16,3%), avec conservation du tonus musculaire pendant de courtes durées, caractéristique rencontrée dans l'atteinte des neurones dopaminergiques.

## 2. Exploration du système nerveux autonome

### a) Tests explorant l'arc baro-réflexe

- lors de l'épreuve d'orthostatisme (déjà décrite), on n'observe pas de troubles de conduction sur l'ECG
- la manœuvre de Valsalva est anormale avec absence de variation tensionnelle (150/100) pendant toute l'épreuve. La tachycardie, très faible au cours de l'expiration à glotte fermée (80 à 84 pulsations par minute), est paradoxale (89/mn) lors de la reprise respiratoire.
- le test au froid est négatif avec absence de réponse pressive (150/105 au départ à 140/95 et 140/100 mm Hg après une et deux minutes d'immersion du bras droit dans l'eau glacée) et de modification de fréquence (respectivement 77, 80 et 80 par minute). Deux minutes après la fin du test, la tension se stabilise à 150/110 et le pouls à 80/mn.
- la compression sino-carotidienne est sans effet (pouls et tension stable à 79/mn et 145/100 mm Hg) de même que la compression oculaire (82/mn et 135/95 mm Hg).
- l'injection IV de 1 mg d'Atropine est sans effet, entraînant une accélération du rythme cardiaque de 77 pulsations par minute au départ à 80,85 et 89 /mn une, deux et cinq minutes après l'injection. L'élévation tensionnelle est également très modérée (125/90 mm Hg au départ puis 135/105, 130/85 et 130/85 mm Hg).
- la perfusion intraveineuse de noradrénaline (une ampoule de 8 mg de Levophed dans 500 cc de glucosé isotonique) entraîne une réponse hypertensive exagérée mais très bien tolérée par le malade. La tension s'élève de 130/80 mm Hg au départ à 220/160 mm Hg cinq minutes après le début de la perfusion, 220/150 mm Hg à 10 minutes, 220/110 mm Hg à 15 minutes et 225/110 mm Hg à 20 minutes. Il n'y a pas de bradycardie réflexe, le rythme cardiaque variant de 66/mn au départ à 67,68,71, et 76 aux temps respectifs de perfusion. Dix minutes après l'arrêt de la perfusion, la tension s'est normalisée à 130/90 mm Hg et le rythme s'est légèrement accéléré à 84/mn.

b) l'augmentation insignifiante (1 cm H<sub>2</sub>O) de la pression veineuse périphérique du bras droit sous hyperventilation traduit un déficit de la veino-constriction sympathique périphérique.

### c) Etude de la sudation:

- . la pilocarpine IM (une ampoule de 10 cg) stimule normalement les glandes sudoripares avec piloérection, sudation diffuse et sensation de froid intense.
- . la thermographie cutanée révèle une hypothermie digitale bilatérale mais nettement plus marquée du côté gauche où les doigts apparaissent presque totalement amputés sur les différents cli-chés. La température superficielle moyenne des doigts est de 25,5°C à gauche et de 27°C à droite pour une ambiance à 22°C.

### d) Epreuve des collyres: malgré l'isocorie clinique

- l'exploration du sympathique pupillaire semble traduire un affaiblissement du tonus sympathique puisque la cocaïne (potentialisant la noradrénaline libérée) n'entraîne pas de mydriase nette surtout à gauche. Par contre le récepteur réagit normalement avec mydriase bialtérale lors de l'application d'adrénaline (glauposine) et de néosynéphrine (sympathomimétique direct).

- le parasymphatique pupillaire fonctionne normalement avec mydriase bilatérale par abolition du tonus cholinergique lors de l'application d'atropiniques (mydriaticum) et myosis bilatéral par stimulation cholinergique directe du récepteur (pilocarpine).  
e) Examens urologiques:

l'UIV montre un résidu vésical post mictionnel relativement important.

l'urethrographie mictionnelle est normale avec bonne ouverture du col vésical

l'uréthrographie rétrograde est normale.

3. Explorations biologiques (pratiquées en dehors de tout traitement)

a) sérologiques

- sérologie syphilitique négative

- glycémie à jeun et hyperglycémie provoquée normales, glycosurie par 24 heures nulle.

- bilan thyroïdien (T3, T4, ITL, cholestérol) normal

- bilan surrénalien perturbé avec cortisolémie basse: 3,8 mcg/100 ml (N=13± 3) et ACTH plasmatique élevé: 160,9 pg/ml (N=35± 15)

- ionogramme sanguin et créatinémie normaux.

b) dosage des catécholamines urinaires

. l'élimination urinaire par 24 heures est normale pour le VMA (3,1. 3,2; et 3,6 mg) et les catécholamines totales (98 et 41 mcg). Mais le MHPG est effondré (0,31 mg)

. en décubitus les débits urinaires d'adrénaline (17 et 17 ng/mg créatinine) et de la noradrénaline (65 et 115 ng/mg créat.) sont diminués.

. après deux heures de marche, s'accompagnant d'une chute tensionnelle maximale de 70 mm Hg pour la systolique et 30 mm Hg pour la diastolique avec réaction sympathicotonique légère (+22 battements par minute), les débits urinaires d'adrénaline (18 ng/mg créatinine) et de noradrénaline (100 ng/mg créatinine) s'élèvent très insuffisamment.

. sous hypoglycémie insulinaire (6 unités IO), très bien supportée malgré la chute glycémique de 0,40 g/l, la variation du débit urinaire d'adrénaline est insignifiante (18 ng/mg créatinine) et l'on observe une diminution paradoxale du débit de noradrénaline (85 ng/mg créatinine).

c) mesure des paramètres sanguins en régime normosodé

. en décubitus, l'activité rénine plasmatique (ARP), élevée lors d'un premier dosage (52,8 ng/l/min) est très diminuée (15,1 et 13,5) un an plus tard. La concentration d'aldostérone plasmatique (PAC) est toujours nettement diminuée (17 et inférieure à 20 pg/ml). La dopamine bêta hydroxylase (DBH) est également abaissée (10,2 et 7,8 UI)

. sous stimulation posturale, l'augmentation de l'ARP (109 ng/l/min) et de la PAC (209 pg/ml) après 60 minutes de marche est devenue explosive alors qu'elle était très insuffisante un an plus tôt après 90 minutes de marche (103 ng/l/min et 68 pg/ml). La DBH diminue légèrement (9,6 UI).

. sous hypoglycémie, l'ARP (14,1 et 13,5 ng/l/min) et la DBH (8,7 et 8,5 UI) ne s'élèvent pas de façon significative.

d) le test au probénécide

montre un effondrement du taux basal de l'HVA (7 ng/ml) et un taux normal de 5 HIAA (18 ng/ml). Après perfusion de probénécide, les taux obtenus sont en faveur d'une diminution de 50% du renouvellement de l'HVA (61 ng/ml) et de 30% de celui du 5 HIAA (77 ng/ml).

4. Le débit sanguin cérébral mesuré au niveau temporal gauche est normal en décubitus (SG= 63,2 et SB= 14,2 ml/mn/100g) mais chute en position assise de 33% au niveau de la substance grise (42,5) et de 14% au niveau de la substance blanche(12,2).

### III. EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Au cours de l'année suivante, l'asthénie et le tableau clinique vont s'aggraver comme en témoignent trois hospitalisations successives ( 3 au 21 août 1976, 9 au 12 mars 1977, 3 au 13 mai 1977).

a) les désordres du système nerveux autonome s'accroissent  
 - l'incontinence urinaire et l'impuissance persistent inchangés.  
 - l'hypotension orthostatique devient symptomatique : si le Diazepan (Valium) prescrit en mai 1976 à la dose de 10 mg par jour pour une durée de deux mois et demi n'engendre qu'une simple asthénie sans chute tensionnelle ni amélioration de la vessie neurologique, par contre la Dibromocryptine (Parlodel), testée en août 1976 pendant six jours à la dose de quatre comprimés par jour, va aggraver l'hypotension orthostatique ( $\Delta$ systolique = - 60 mm Hg;  $\Delta$ diastolique = - 25 mm Hg) et entraîner de nombreuses lipothymies sans syncopes en position debout. La prescription couplée d'Heptaminol (Heptamyl 4 cp/j) et de Cyproheptadine (Périactine 3 cp/j), puis d'Heptamyl et de Phenylephedrine (Neosynéphrine) fait disparaître les malaises orthostatiques pendant les sept mois suivants sans modifications manométriques néanmoins. En avril 1977 survient la première syncope en position debout. Paradoxalement l'institution, au cours du séjour de mai 1977, d'un traitement de Sinémet (250 mg/j) tend à améliorer l'hypotension orthostatique et les troubles neurologiques de la marche et de l'équilibre.

b) les désordres neurologiques centraux s'accroissent également  
 - le syndrome extrapyramidal extrêmement akinéto-hypertonique domine le tableau et rend la marche pratiquement impossible avec déséquilibre total par rétro et latéro pulsions droites.  
 - le syndrome pyramidal irritatif est toujours discret et le syndrome cérébelleux statique minime.  
 - le syndrome périphérique est cliniquement inchangé aux membres inférieurs avec à l'EMG les mêmes signes d'atrophie neurogène mais une tendance au ralentissement des conductions nerveuses motrices.  
 - enfin une atteinte pseudo bulbaire semble se dessiner avec accentuation depuis janvier 1977 de troubles de la déglutition à type de fausses routes et d'une dysarthrie parétique avec nasonnement. Mais le réflexe du voile est conservé et le psychisme est toujours normal.  
 - enfin malgré l'accentuation des fasciculations linguales, l'EMG des deux hémilangues est toujours normal.

### IV. EN RESUME

Homme âgé de 59 ans en 1977 présentant un syndrome de Shy et Drager évoluant depuis six ans

- début par une atteinte du système nerveux autonome avec incontinence urinaire à 53 ans, et impuissance un an plus tard conduisant à une laminectomie décompressive inefficace. 5 ans après le début clinique, dépistage systématique d'une hypotension posturale sympathicotonique légère, bien tolérée avec quelques lipothymies à déclenchement iatrogène (dibromocryptine) et une seule syncope spontanée un an plus tard. Pas de troubles de la sudation.

- association de signes neurologiques centraux d'extension progressive:

. dépistage au cours de la troisième année d'évolution de fasciculations, d'une atteinte neurogène périphérique et d'un syndrome pyramidal irritatif prédominants aux membres inférieurs et peu évolutifs

. au cours de la cinquième année, apparition d'un très minime syndrome cérébelleux et surtout d'un syndrome parkinsonien bilatéral akinéto hypertonique très évolutif et invalidant.

. pendant la sixième année, adjonction de signes pseudo bulbaires sans troubles psychiques.

. absence de troubles du sommeil cliniquement mais perturbations polygraphiques.

- l'atteinte de l'arc baro - réflexe ... explique l'inadaptation hémodynamique posturale et la négativité du Valsalva. L'absence de bradycardie après Levophed, l'inefficacité totale des compressions oculaires et carotidiennes et de l'atropine suggèrent une atteinte des fibres vagues efférentes cardiaques.

La négativité du test au froid indique une lésion des fibres efférentes sympathiques. Le récepteur artériolaire répond exagérément à la noradrénaline exogène.

- l'innervation sympathique veineuse et oculaire semble également atteinte

- l'élimination urinaire des catécholamines est quantitativement normale sur 24 heures. Mais les débits urinaires d'adrénaline et de noradrénaline diminués en décubitus ne s'accroissent pas sous stimulations posturales et hypoglycémiques. L'élimination du MHPG est effondrée.

- l'activité rénine plasmatique nettement diminuée en clinostatisme reste basse sous hypoglycémie mais s'élève de façon explosive en orthostatisme.

- l'aldostéronémie abaissée en décubitus s'élève considérablement après 60 minutes de marche.

- l'activité dopamine bêta hydroxylase reste faible dans tous les cas.

- s'accordant avec le syndrome parkinsonien clinique, l'HVA est effondré dans le LCR

- la chute du débit sanguin cérébral essentiellement au dépend de la substance grise traduit la perte de l'autorégulation cérébrale lors des changements positionnels malgré la rareté des syncopes.

OBSERVATION N°3  
( publiée par D. BOISSON et Coll. 25 )

Monsieur LAP ... Georges, maçon en retraite, âgé de 67 ans, est hospitalisé le 30 août 1974 à l'hôpital neurologique ( service Pr DEVIC- Pr AIMARD - Dossier n° 74 06908 ) à la suite d'une crise comitiale nocturne .

#### I. ANAMNESE ET SYMPTOMATOLOGIE

. En bonne santé habituelle , ce sujet n'a dans ses antécédents que deux interventions chirurgicales pour varices du membre inférieur gauche et hernies inguinales bilatérales .

. Il est cependant traité depuis l'âge de 63 ans, pour trois à quatre épisodes lipothymiques très brefs, avec asthénie et sensations vertigineuses paroxystiques, puis chute brutale sans perte de connaissance . Ces chutes survenant plus fréquemment la nuit lorsque le malade se lève pour uriner sont initialement bien contrôlées par un traitement associant neosynéphrine ( 3 cp / j ) et dihydroergotamine ( 75 g / j ) .

- Le malaise qui justifie l'hospitalisation se produit lors du lever nocturne mais s'accompagne pour la première fois d'une perte de connaissance prolongée de deux heures suivie d'un épisode confusionnel de quelques heures . Selon l'épouse du malade, il n'y a eu ni phase tonico-clonique, ni perte d'urines, ni morsure de langue . Mais on constate à l'hôpital de Roanne, où il est admis d'urgence, un signe de Babinski bilatéral post critique et à l' EEG un foyer d'ondes lentes dans la région temporale gauche .

- Dès l'admission en neurologie, le malade présente une nouvelle chute en station debout immobile ( toilette ) avec perte de connaissance à l'emporte pièce, disparition du pouls radial et des bruits cardiaques à l'auscultation . Le retour à la conscience est rapide en décubitus ( durée une minute environ ) .

- Devant la suspicion de syndrome de STOKES-ADAMS on décide la mutation temporaire à l'hôpital cardiologique ( services Pr DELAHAYE- Pr GONIN - Dossier n° 74 06030 ) . L'enregistrement sous scope de l'électrocardiogramme permet d'éliminer ce diagnostic en montrant un tracé normal en décubitus sans troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ( PR = 0,020 sec ) ou intra-ventriculaire et l'absence de modification du tracé et de la fréquence à l'occasion d'un nouveau malaise lipothymique déclenché par la simple mise en position assise dans le lit .

- Ainsi la totalité des lipothymies et les deux syncopes récentes sont mis sur le compte de l'aggravation de l'hypotension orthostatique apparemment idiopathique qui avait été constatée à plusieurs reprises depuis quatre ans par le médecin traitant .

. L'interrogatoire permet d'individualiser d'autres signes d'atteinte du système nerveux autonome avec :

- impuissance depuis une quinzaine d'années ( 50 ans )
- polakiurie nocturne sans cause prostatique avec mictions impérieuses sans incontinence obligeant à de fréquents levers depuis 2 ans ( 7 à 8 MPN )

- Enfin absence totale de sudation depuis la même époque

## II. L'EXAMEN CLINIQUE

en 1) La tension artérielle en l'absence de tout traitement est moyenne de 105/70 mmHg et la fréquence cardiaque de 71/mn en décubitus . La station assise est mal tolérée et s'accompagne d'une chute tensionnelle au bout de quelques minutes sans aucune modification du pouls . La station debout reste impossible plus de quelques secondes, le pouls et la tension deviennent imprégnables tandis que le malade décrit une vague sensation de malaise qui précède immédiatement la syncope .

### 2) L'examen neurologique

. Fait découvrir un syndrome extrapyramidal discret avec hyper-tonie modérée des quatre membres et roue dentée discrète et constante surtout à droite . Il existe une certaine akinesie du visage avec lenteur de la parole sans dysarthrie vraie . Le reflexe nasopalpebral est inépuisable et on note un polico-mentonier bilatéral . Il n'y a pas de tremblement . L'écriture est lente mais peu modifiée sans micrographie . La marche est initialement inexplorable .

. Les reflexes ostéo- tendineux sont vifs mais il n'y a ni signes cerebelleux, ni signes pyramidaux . La force musculaire segmentaire est normale, il n'y a pas de déficit sensitif . L'oculomotricité est normale et les pupilles sont égales et réactives à la lumière . Les fonctions supérieures sont respectées avec seulement une certaine lenteur d'idéation constatée depuis plusieurs mois par l'entourage . La mémoire est intacte .

. On remarque enfin une nette amyotrophie du premier espace inter-osseux sans fasciculations .

3) En somme l'association clinique d'une grande hypotension orthostatique apparemment idiopathique à pouls constant, de signes dysautonomiques urogénitaux et sudoraux et d'un syndrome parkinsonien modéré akineto-hypertonique fait porter le diagnostic de SYNDROME DE SHY-DRAGER .

## III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

### 1° INVESTIGATIONS NEUROLOGIQUES

. Les radiographies du crâne et le fond d'oeil sont normaux  
 . L'électroencéphalogramme

- montre sur quatre tracés successifs en position couchée un ralentissement du rythme de base (theta à 6-7 c/s) avec une composante lente delta (3-4 c/s) temporale gauche intermittente augmentée au cours de l'hyperpnée et non modifiée par la S.L.I. Les compressions carotidiennes, les massages des sinus et les compressions oculaires sont sans effet.

- révèle lors de la bascule à 30° et 45° une chute tensionnelle sans modifications de l'activité cérébrale; à 70° apparaît un ralentissement global de l'activité cérébrale s'accompagnant d'un état lipothymique sans modification de la fréquence cardiaque.  
 . La scintigraphie cérébrale est normale

. L'enregistrement polygraphique de sommeil pendant 24 heures révèle une durée totale de sommeil de 709 minutes.

- pendant la journée, les endormissements se font presque exclusivement en stade I et II avec de très courts épisodes de stade III. Il n'y a pas de sommeil paradoxal malgré un temps de sommeil

de deux heures (118 minutes).

- au cours de la nuit pendant laquelle le malade a dormi environ dix heures, on note un allongement des stades I et II avec une réduction en temps (50 minutes) et en pourcentage du sommeil paradoxal. Qualitativement il existe des signes typiques de Parkinson avec conservation du tonus pendant le sommeil paradoxal et blépharospasme et il n'y a pas de variation du rythme cardiaque pendant les épisodes de sommeil paradoxal.

. La ponction lombaire est normale: LCR clair; protéine=0,31g/l; 1 leucocyte/mm<sup>3</sup>; glucose =0,70 g/l.

. L'électromyogramme note des signes très discrets d'atrophie neurogène périphérique au niveau du premier interosseux droit et du pédieux droit mais sans modifications de la conduction nerveuse motrice.

## 2° TESTS EXPLORANT L'ARC BARO- REFLEXE

- Lors de la manœuvre de Valsalva le rythme cardiaque ne varie pas (80/mn)

- La compression carotidienne est sans effet (pouls fixe à 79/mn)

- Pendant la perfusion de noradrénaline (4ml de Levophed dans 1000 cc de glucosé isotonique) la tension artérielle systolique et le pouls sont notés toutes les trois minutes en position couchée et assise.

. la réponse pressive est très nette dans les deux positions puisque la tension systolique s'élève de 120 mm Hg en décubitus et 55 mm Hg en position assise au départ à respectivement 135 et 150 à 3 mn, 185 et 205 à 6 minutes, 190 et 170 à 9 mn, 160 et 175 à 12 mn, 160 et 130 à 15 minutes, 130 et 85 mm Hg à 18 mn. Il n'y a pas de bradycardie réflexe, la fréquence cardiaque couché et assis variant de 68 et 76/mn au départ à 74 et 78, 78 et 80, 65 et 80, 83 et 76, 77 et 68, 80 et 84/mn aux différents temps de perfusion.

## 3° EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

### a) Sérologiques

- VS = 5%; NFP normale; Hb = 12,2 g/100 ml

- Ionogrammes sanguin et urinaire normaux

- Electrophorèse, bilans hépatique lipidique phosphocalcique et de coagulation normaux

- sérologie syphilitique négative

- glycémie à jeun et hyperglycémie provoquée normales

- bilan surrénalien négatif: test à l'eau normal

17 CS = 11,5; 8,4 et 9,3 mg/24 h (N= 10 à 15)

17 OH = 10,5; 7,3 et 6,4 mg/24 h (N= 3,0 à 9,0)

### b) Volumes sanguins

. Le volume plasmatique mesuré par double injection d'albumine marquée à l'iode 131 et de sidérophylle marquée à l'Indium 113 est normal (respectivement 2,32 et 2,12 litres).

. Le volume sanguin total calculé d'après l'hématocrite est également normal (4,7 l; N= 4,5)

### c) dosage des catécholamines en régime normosodé

. l'élimination urinaire par 24 heures est normale pour le VMA (12; 4,2 et 3,56 mg), l'HVA (4,4 mg), la métadrénaline (78,116 et 123 mcg), l'adrénaline (12,11 et 20 mcg) et la noradrénaline (47, 28 et 79 mcg). Seule la normétadrénaline (53,67 et 71 mcg) est abaissée.

. en décubitus le débit urinaire d'adrénaline (25 ng/mg créat.) est à la limite inférieure de la normale et celui de noradrénaline (210 ng/mg créat.) est élevé. Par contre, l'adrénalinémie (65 pg/ml) est à la limite supérieure de la normale et la noradrénalinémie (120 pg/ml) est diminuée.

. Après cinq minutes de station assise le taux plasmatique d'adrénaline (70 pg/ml) s'élève de façon insignifiante et celui de noradrénaline (110 pg/ml) s'abaisse paradoxalement.

. sous hypoglycémie insulinique (8 unités IO) très bien supportée malgré une chute glycémique de 0,40 g/l les débits urinaires de noradrénaline (250 ng/mg créat.) et surtout d'adrénaline (32 ng/mg créat.) s'élèvent très insuffisamment.

d) mesures de l'activité rénine plasmatique (ARP) et de la concentration d'aldostérone plasmatique (PAC)

. en décubitus sous régime normosodé l'ARP (125 ng/l/min) et la PAC (93 ng/l/min) sont très élevées.

. après cinq minutes de station assise en régime normosodé, l'ARP (152 ng/l/min) augmente normalement et la PAC (190 pg/ml) s'élève de façon explosive.

. Sous déplétion sodée la tension artérielle s'abaisse en décubitus (95/55 mm Hg) malgré une augmentation très importante et parallèle de l'ARP (228 ng/l/min) et de la PAC (185 pg/ml). La station assise cinq minutes stimule toujours l'ARP (279 ng/l/min) et surtout la PAC (379 pg/ml).

e) Le test au probénécide montré un effondrement, majoré par un incident technique des taux de base de l'HVA (10 ng/ml) et du 5 HIAA (9 ng/ml). Mais après perfusion il n'y a pas d'altération majeure des taux de renouvellement de l'HVA (116 ng/ml) et du 5 HIAA (85 ng/ml).

#### IV. L'EVOLUTION SOUS TRAITEMENT EN REGIME NORMOSODE

##### 1. ESSAIS THERAPEUTIQUES

. Le traitement sympathomimétique classique prescrit depuis plusieurs années reste totalement inefficace lors de l'hospitalisation même à doses massives (100 gouttes par jour de néosynéphrine et de dihydroergotamine puis 90 gouttes par jour d'effortil et de dihydroergotamine). La moyenne tensionnelle systolique en décubitus est de 110 mm Hg.

. L'adjonction de moyens mécaniques (bandes molletières, ceinture) reste sans effet.

. L'association au même traitement de Triamcinolone (1 cp à 4 mg) pendant 15 jours n'entraîne aucune amélioration. La moyenne tensionnelle est de 117/83 mm Hg en clinostatisme et de 80/50 mm Hg lorsque la station assise peut être maintenue 30 secondes sans lipotymies.

. Le remplacement dans le "cocktail" médicamenteux de la triamcinolone par la cyproheptadine (périactine 6 cp soit 24 mg/j) pendant deux mois ne modifie pas les chiffres tensionnels systoliques de décubitus qui tendent même à baisser du fait de l'alitement permanent (99 mm Hg).

. on ajoute alors 500 mg de Larodopa (1 comprimé sécable) et 10 mg d'isocarboxazide (Marplan 1 comprimé) en quatre prises journalières couplées de 0,25 comprimé.

La tension artérielle systolique s'élève progressivement sans accoups hypertensifs majeurs pendant les douze premiers jours de traitement. Les moyennes en décubitus sont de 113 mm Hg passant à 72 mm Hg en position assise sans lipothymies. Chez ce malade grabataire depuis 3,5 mois le lever prudent s'avère possible sans syncopes malgré une hypotension systolique toujours majeure (52 mm Hg) et une minima imprenable en position debout.

Sous prescription conjointe de 9 alpha fluoro hydrocortisone (Florineff) à la dose de 100 gammas par jour pendant dix jours, l'amélioration clinique spectaculaire se poursuit; la station assise prolongée au fauteuil est bien supportée et la marche, typiquement parkinsonienne avec perte du balancement du bras droit, est possible chaque jour pendant une demi heure n'occasionnant qu'un seul épisode lipothymique. La bradypsychie régresse rapidement. Le Florineff est alors interrompu en raison d'une surcharge minéralocorticoïde avec très gros oedèmes malléolaires.

. Le malade sort du service le 24/12/ 1974 avec un traitement définitif et immuable associant Effortil 90 gouttes, Larodopa 500 mg et Morplan 10 mg répartis en quatre prises journalières. Il est revu pendant les deux années suivantes en bilan hospitalier bref ou en consultation, la dernière visite datant du 27/6/ 1977.

## 2. SURVEILLANCE

### a) clinique

La stabilisation fonctionnelle est obtenue; la vie courante est possible même en station debout immobile (toilette) de même que la marche prolongée pendant une heure. Aucune syncope ne se produit. Seules persistent une à deux lipothymies par mois lors des changements brutaux de position immédiatement amendées par le décubitus et prévenues par un lever progressif (station assise jambes pendantes pendant deux minutes). Les moyennes tensionnelles sont augmentées (119/80 mm Hg en décubitus, 80/45 mm Hg en position assise et 64/? mm Hg en position debout) et il n'y a pas d'effets secondaires. Le syndrome parkinsonien akinéto hypertonique reste très modéré. Le psychisme et le sommeil sont normaux, les troubles sphinctériens et l'anhydrose sont inchangés.

### b) biologique

. l'activité rénine plasmatique a été dosée pendant les premier, troisième, quatrième et sixième mois de traitement. En décubitus sous régime normosodé les taux initialement élevés (125 ng/l/min) s'effondrent au cours des trois premiers mois (9,4 et 11,6 ng/l/min) et se normalisent dès le quatrième mois (29,6 et 25,9 ng/l/min). En orthostatisme l'augmentation physiologique initiale (152 ng/l/min après cinq minutes en position assise) reste à la limite inférieure de la normale au cours de l'évolution (29,1 après 60 minutes de marche le premier mois; 20,1 après trois minutes debout le troisième mois; 33,3 au bout de cinq minutes le quatrième mois et 67,6 après soixante minutes de marche le sixième mois).

. la concentration d'aldostérone plasmatique mesurée uniquement au cours des quatrième et sixième mois de traitement et initialement très élevée en décubitus (93 pg/ml) s'abaisse au dessous des valeurs normales (20 et 22 pg/ml). En orthostatisme, d'hyperstimulable au départ (190 pg/ml après cinq minutes de station assise) et au cours du troisième mois (60 pg/ml après trois minutes de station debout) elle devient hypostimulable au sixième mois (41 pg/ml après 60 minutes de marche).

- . la déplétion sodée réalisée au cours du sixième mois augmente de façon plus importante qu'initialement les taux de l'ARP (25,9 à 83 ng/l/min soit 223%) et de la PAC (22 à 60 pg/ml soit 172%) en décubitus avec élévation explosive lors de l'orthostatisme surajouté (167 ng/l/mn et 155 pg/ml).
- . l'élimination urinaire par 24 heures des catécholamines totales s'élève (176 et 55 mcg), celle des métanéphrines reste normale (720 et 504 mcg).
- c) polygraphique

Un nouvel enregistrement réalisé 18 mois après le début du traitement est superposable au précédent avec réduction identique du sommeil paradoxal (45 mn soit 10,6 %) et accentuation du défaut d'abolition du tonus musculaire au cours de cette phase.

#### EN RESUME

Homme de 70 ans en 1977 présentant un syndrome de Shy-Drager évoluant depuis sept ans avec

- . SIGNES DYSAUTONOMIQUES au premier plan
  - impuissance à 50 ans
  - révélation à 63 ans d'une hypotension orthostatique asympathicotonique majeure d'aggravation progressive avec syncopes et impotence fonctionnelle totale quatre ans plus tard.
  - troubles sphinctériens vésicaux et anhydrose généralisée à 65 ans.
  - découverte à 67 ans d'un syndrome parkinsonien akinetohypertonique modéré peu évolutif et d'une amyotrophie du premier espace interosseux avec très discrets signes d'atrophie neurogène à l'EMG.
- . ATTEINTE DE L'ARC BARO- REFLEXE prouvée par l'adaptation hémodynamique posturale et la négativité du Valsalva. Récepteur artériolaire répondant normalement à la noradrénaline exogène. Absence de bradycardie sous compression carotidienne et sous Levophed signant une atteinte des centres et /ou voies para sympathiques.
- . Elimination urinaire par 24 heures de la Normétadrénaline diminuée. En décubitus débit urinaire et taux plasmatique d'adrénaline normaux, noradrénalinémie diminuée mais débit urinaire de noradrénaline élevé. Absence d'augmentation des taux plasmatiques sous stimulation posturale et des débits urinaires sous hypoglycémie tant pour l'adrénaline que pour la noradrénaline.
- . Activité rénine plasmatique et concentration plasmatique d'aldostérone très augmentées en décubitus, s'élevant physiologiquement sous stimulation posturale et sous déplétion sodée.
- . Taux de base d'HVA et de 5 HIAA effondrés dans le LCR et réduction en temps et en pourcentage du sommeil paradoxal avec conservation du tonus et blépharospasme s'accordant avec le syndrome parkinsonien clinique.
- . Perte de l'autorégulation cérébrale avec perturbations EEG contemporaines des changements positionnels.
- . Amélioration fonctionnelle et tensionnelle spectaculaire et durable après trois ans de traitement par association IMAO-L Dopa
- Normalisation parallèle des valeurs basales de rénine et d'aldostérone.

## OBSERVATION N°4

## I. LA SYMPTOMATOLOGIE

Madame PER... Marie Louise, âgée de 77 ans, sans antécédents notables en dehors d'une hépatite virale à 14 ans, est hospitalisée dans la matinée du 8 septembre 1975 au pavillon d'urgence de l'hôpital Edouard Herriot (Service Pr VIALA- Dr BOURRAT) pour une chute brutale sur la voie publique avec perte de connaissance brève de quelques minutes et relâchements sphinctériens mais sans mouvements anormaux ni morsure de langue. A l'arrivée, la malade est consciente, non désorientée, et précise que le malaise a été précédé depuis la veille au soir, de céphalées diffuses inhabituelles et d'un tableau digestif batard avec douleurs abdominales et vomissements alimentaires. On note alors une quadriparésie flasque sans troubles sensitifs ni babinski, sans souffle cardiaque ni carotidien et un collapsus cardio-vasculaire avec tension artérielle systolique à 50 mm Hg en décubitus. L'ensemble du tableau clinique s'améliore rapidement sous perfusion de Plasmagel (500 cc). La tension remonte à 125/70 mm Hg en clinostatisme et seule persiste une monoparésie flasque brachiale gauche évoquant un accident vasculaire hémisphérique droit ou médullaire cervical et motivant l'admission le 9 septembre 1975 à l'hôpital de la Croix Rousse (Service Pr KALB).

## II. L'EXAMEN CLINIQUE

. Confirme alors la monoparésie totalement isolée du membre supérieur gauche avec transitoirement hypoesthésie thermoalgique et hyporéflexie ostéotendineuse à ce niveau. L'amélioration sera rapide et complète, le déficit moteur régressant totalement en une quinzaine de jours.

. Révèle surtout une hypotension orthostatique majeure:

- la station assise jambes allongées ne peut être maintenue qu'une à deux minutes en raison d'un état vertigineux, la tension chutant immédiatement en moyenne de 35 mm Hg pour la systolique et de 15 mm Hg pour la diastolique (100/55 couchée à 65/40 assise) et se normalisant dès le retour en décubitus. L'accélération du pouls est insignifiante (90 à 98 /mn).

- la station assise jambes pendantes peut être maintenue parfois quelques secondes avec accentuation de la chute tensionnelle (55/35 mm Hg) sans tachycardie supplémentaire (98/mn).

- toute tentative de lever se solde par une perte de connaissance immédiate avec tension imprenable et la malade restera confinée au lit durant toute l'évolution.

Ce dérèglement semble idiopathique et d'apparition brutale : l'interrogatoire révèle des chiffres tensionnels systoliques antérieurs de 160 mm Hg en décubitus; on ne retrouve pas de lipothymies récentes à déclenchement postural et il n'y a pas eu de thérapeutique intempestive.

. L'étude orientée permet de retenir d'autres signes d'atteinte du système nerveux autonome avec:

- une anhydrose totale et généralisée remontant à plusieurs années

- des urgences mictionnelles, puis une incontinence urinaire débutant un mois après l'accident initial et imposant la mise en place d'une sonde à demeure.

- par contre les pupilles sont égales et réactives à la lumière.

. l'examen neurologique ne retrouvera jamais d'atteinte multi-systématisée du système nerveux central permettant d'affirmer le syndrome de Shy et Drager :

- il n'y a aucun signe des séries parkinsonienne, pyramidale ou cérébelleuse en dehors d'une discrète hypotonie. Les sensibilités sont toutes respectées. Il n'y a pas de neuropathie périphérique, les nerfs craniens sont intacts.

- on note :

des troubles du sommeil récents avec tendance à l'insomnie  
des troubles psychiques occasionnels avec désorientation temporo-spatiale au cours de l'évolution  
une asthénie extrême.

### III. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

#### 1° INVESTIGATIONS NEUROLOGIQUES

. Les radiographies du crâne et de la colonne cervicale sont normales

. deux électroencéphalogrammes pratiqués en décubitus sont normaux et l'écho est en place

. la scintigraphie cérébrale est normale

. l'enregistrement polygraphique révèle :

- l'absence d'anomalies ou de troubles de la vigilance pendant l'éveil

- une bonne organisation du sommeil nocturne étudié pendant sept heures:

stade I et II : 240 minutes

stade III et IV : 73 minutes

sommeil paradoxal : 56 minutes

éveil : 36 minutes.

#### 2° ETUDE DE L'ARC BARO - REFLEXE

. l'épreuve d'orthostatisme sous enregistrement ECG entraîne une chute tensionnelle systolique de 40 mm Hg (135/75 à 95/?) dès le passage en position assise et de 55 mm Hg (80/50) après une minute. L'accélération du pouls est modérée : 5/mn à 30 secondes (95 à 100) et 10/mn à une minute (105). Le lever s'accompagne toujours d'une perte de connaissance immédiate avec tension imprenable. Le rythme reste sinusal lors des changements positionnels.

. l'épreuve de Valsalva est négative avec tachycardie insignifiante pendant l'expiration à glotte fermée (98 à 105/mn) et hypotension paradoxale lors de la reprise respiratoire (110/60 mm Hg pour une tension de 140/80 au départ).

. Le test au froid est négatif avec tachycardie minime (95 à 99/mn) mais baisse tensionnelle paradoxale (120/60 mm Hg au départ à 110/60).

. le calcul mental et le bruit subit n'entraînent également aucune hausse tensionnelle (TA fixe à 120/60).

. lors des compressions oculaires et sino-carotidiennes la bradycardie physiologique reste très modérée (respectivement 98 à 95 et 102 à 96 /mn).

. l'injection intraveineuse d'atropine (1/2 mg) n'entraîne pas de modification tensionnelle (120/60 mm Hg) ou rythmique (100 à 98) une minute après l'injection.

. la perfusion intraveineuse de noradrénaline ( une ampoule de Levophed dans 500 cc de glucosé isotonique ), très bien supportée cliniquement entraîne une réponse hypertensive nette en décubitus (150/70 mm Hg au départ à 155/70 une minute après le début de la perfusion, 200/90 à deux minutes, 220/100 à trois minutes, 230/100 à quatre minutes, 200/90 à cinq minutes et 190/80 à six minutes). Il n'y a pas de bradycardie réflexe (le pouls variant de 98 au départ à 98, 96, 97, 95, 96 et 96 aux temps respectifs de perfusion. Cinq minutes après l'arrêt de la perfusion, la tension se normalise à 150/70 mm Hg et la fréquence à 100/mn.

3° EXPLORATIONS BIOLOGIQUES pratiquées en dehors de tout traitement

a) sérologiques

- VS = 3%; Hb = 11,3 g/100 ml; NFP et Fer sérique normaux; ionogrammes sanguin et urinaire, créatinémie normaux.
- bilans hépatique et lipidique normaux.
- glycémie à jeun, hyperglycémie provoquée avec insuliniémie normale; glycosurie de 24 heures nulle.
- sérologie syphilitique et test de Nelson négatifs
- la détermination des volumes sanguins à la serum albumine marquée à l'iode 125 donne des résultats contradictoires à 15 jours d'intervalle avec lors de la première mesure une hypovolémie par diminution nette du volume globulaire et lors de la deuxième mesure une volémie normale.

|                                       | 1 ère mesure | 2 ème mesure |
|---------------------------------------|--------------|--------------|
| Volume sanguin total<br>( N= 3429 ml) | 2357 (69%)   | 3256         |
| Volume plasmatique<br>( N= 2168)      | 1607 (74%)   | 2051         |
| Volume globulaire<br>(N= 1262)        | 751(59%)     | 1205         |
| Hematocrite                           | 35%          | 37%          |

b) dosage des catécholamines en régime normosodé

. l'élimination urinaire par 24 heures est tout à fait normale (catécholamines totales = 22 mcg; normétadrénaline = 153 mcg; métadrénaline = 170 mcg; noradrénaline = 127 mcg; adrénaline = 26 mcg).

. en décubitus les débits urinaires d'adrénaline (63 ng/mg créat) et de noradrénaline (120 ng/mg créat.) sont élevés. L'adréalinémie (35 pg/ml) et la noradréalinémie (120 pg/ml) sont à la limite supérieure de la normale.

. dès le passage en position assise la chute tensionnelle systolique est majeure ( $\Delta$  = 76 mm Hg) sans accélération du pouls ( $\Delta$  = +4 battements par minute) et l'épreuve est interrompue à la sixième minute par une syncope avec pouls et tension imprenable. Parallèlement le taux plasmatique de noradrénaline s'abaisse (98 pg/ml) tandis que celui d'adrénaline s'élève physiologiquement (77 pg/ml).

. sous hypoglycémie insulinique (5 Unités IO) très bien supportée malgré la chute glycémique de 0,50 g/l, le débit urinaire d'adrénaline (110 ng/mg créat.) s'élève physiologiquement et celui de noradrénaline (260 ng/mg créat.) s'élève de façon explosive.

- c) mesure de l'activité rénine plasmatique (ARP) et de la concentration d'aldostérone plasmatique (PAC)
- . en décubitus sous régime normosodé l'ARP (11,4 et 8,7 ng/l/mn) et la PAC ( $< 20$  pg/ml) sont effondrés .
  - . après six minutes de station assise en régime normosodé l'ARP (19,1 ng/l/mn) et la PAC (24 pg/ml) s'élèvent physiologiquement.
  - . sous déplétion sodée, la tension artérielle s'effondre en décubitus (70/40 mm Hg) malgré une augmentation très importante de l'ARP (71 ng/l/mn) et de la PAC (63 pg/ml). La station assise ne peut être maintenue plus de quelques secondes empêchant donc les prélèvements
  - . sous hypoglycémie l'ARP (26,4 et 13,1 ng/l/mn) s'élève nettement
- d) Après perfusion de Probenécide on note dans le LCR un effondrement de l'HVA (37 ng/ml) et du 5 HIAA (24 ng/ml).

#### IV. L'EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Diverses médications sont essayées successivement:

- l'association de Dihydroergotamine ( 90 puis 120 gouttes par jour) et de Praxinor (3 cp/j) prescrite pendant un mois n'entraîne aucune amélioration clinique ou manométrique.
- la combinaison suivante de Cyproheptadine (Periactine) 24 puis 36 mg/j et d'etilefrine (Effortil 90 gouttes/j) se solde par le même échec et est arrêtée au quinzième jour en raison de la survenue d'une désorientation temporo-spatiale temporaire (imputable en fait à une poussée d'azotémie par infection urinaire à E. Coli).
- On essaie alors l'association d'un IMAO (Nialamide ou Niamide en comprimés à 25 mg) et de L Dopa (Larodopa en comprimés sécables à 500 mg) sous couvert d'un antiémétique (31269 RP); le régime alimentaire est libre. Pendant les cinq premiers jours du traitement, on assure un apport liquidien parentéral supplémentaire (21 glucosé à 10% + 8 Nacl/j) en raison du problème rénal.
- . la posologie initiale (1/4 cp ou 6 mg de Niamide et 1/4 cp ou 125 mg de Larodopa) est augmentée de la même dose chaque jour pour obtenir au quatrième jour une posologie journalière fixe de 500 mg de Larodopa et de 25 mg de Niamide répartie en quatre prises coup-lées de 1/4 cp toutes les six heures. L'amélioration clinique est spectaculaire puisque huit jours plus tard la malade peut se lever et même marcher quelques minutes pour la première fois depuis deux mois. L'asthénie s'améliore; les troubles sphinctériens régressent et autorisent l'ablation de la sonde vésicale. L'hypotension reste importante lors du passage en position assise jambes pendantes mais ne s'accentue plus considérablement lors du lever.
- . cependant l'effet bénéfique n'est que transitoire, conduisant à une escalade thérapeutique :
- malgré 100 mg/j de Niamide (25 mg/6 heures) et 1 g/j de Larodopa (125 mg/3 heures), l'hypotension n'est plus contrôlée et la malade se lèvera pour la dernière fois le 6/12 1975 (120/65 couchée à 75/60 debout).
- l'adjonction d'Etilefrine (60 puis 120 gouttes/j) n'arrange rien, la tension s'effondrant même en décubitus et toute station assise devenant impossible.
- sous apport supplémentaire de Fluorohydrocortisone (Florineff 1cp/j), la décompensation cardiaque globale déjà amorcée s'aggrave avec tachycardie entre 120 et 130/mn, hypertension de décubitus à 180/100 mm Hg, oedèmes des membres inférieurs et insuffisance rénale fonctionnelle; enfin vomissements incoercibles à

chaque prise médicamenteuse.

- . après deux mois d'essai, l'association IMAO-L Dopa est donc interrompue et la défaillance cardiaque s'amende rapidement.
- La fluorohydrocortisone (Florineff 2 cp/j) poursuivie isolément est inefficace. L'hypotension de décubitus s'accentue régulièrement et s'accompagne de confusion mentale. Les troubles sphinctériens réapparaissent, la cachexie s'accentue. On doit recourir à l'alimentation parentérale et la malade décède dans un tableau infectieux à point de départ pulmonaire et urinaire le 7 février 1976 après cinq mois d'évolution.

## V. L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1) L'autopsie est pratiquée 48 heures après le décès (Pr VAUZELLE n° J. 30 884)

- l'ouverture de l'étage sus-diaphragmatique montre:

- . un épanchement pleural bilatéral surtout gauche (1 litre)
- . un exsudat oedémateux pulmonaire et au niveau des deux apex des adhérences et des zones cicatricielles dures, blanchâtres en leur centre correspondant en histologie à du tissu fibro-hyalin calcifié (tuberculose ancienne?)

- . un athérome coronarien discret, des valvules normales et un myocarde sans anomalies macroscopiques ou histologiques.

- dans l'étage sous diaphragmatique:

- . le tube digestif (oesophage, estomac, intestin) ne montre pas d'altérations

- . le foie macroscopiquement normal présente en histologie des lésions de stéatose à topographie centro-lobulaire

- . la vésicule biliaire et le pancréas sont normaux, les voies biliaires perméables.

- . la rate est de très petite taille avec autolyse cadavérique intense en histologie

- . les reins se décapsulent mal, ont un aspect "sucre mouillé" et une corticale très mince à la coupe (néphrite chronique?)

- . les deux surrénales sont macroscopiquement normales

- . l'appareil génital (utérus, ovaires, trompes) est atrophique.

2) Le système nerveux central et le bulbe sont prélevés (n°16561) mais la dissection s'est malheureusement arrêtée en C2 et le tractus intermedio latéralis n'a pas pu être examiné.

- examen macroscopique (Pr TOMMASI)

- . athérome de moyenne importance sur le tronc basilaire, sinus longitudinal supérieur perméable.

- . hémisphères: légère atrophie frontale et bilatérale globale

aucune lésion visible sur les coupes vertico frontales.

- . tronc cérébral: pas de lésion macroscopique sur les coupes étagées

- . hémisphères cérébelleux normaux

- examen histologique (Dr KOPP) après colorations par HPS et trichrome de Mallory:

- . pas de perte neuronale importante dans le noyau caudé, le locus niger et le locus coeruleus

- . discrète dépopulation dans le noyau dorsal du vague

- . très discrète perte purkingienne accompagnée d'une gliose de Bergmann au niveau du cervelet.

## VI. EN RESUME

Femme âgée de 77 ans en 1975 présentant une hypotension orthostatique de révélation brutale de type ictale, d'intensité extrême empêchant le lever et s'accompagnant de signes dysautonomiques très contingents (anhydrose totale depuis quelques années et incontinence urinaire tardive). Absence de tout signe d'atteinte du système nerveux central en dehors d'une tendance à l'insomnie et de troubles psychiques tardifs. Evolution rapide vers la cachexie et décès dans un tableau infectieux cinq mois plus tard, après échec d'un traitement associant IMAO et L Dopa. L'hypotension posturale asympathicotonique et la négativité du Valsalva impliquent une atteinte de l'arc baro-réflexe. La négativité des tests au froid, au calcul mental et au bruit subit signent une atteinte des voies sympathiques efférentes. L'absence de bradycardie sous Levophed sous compression oculaire et à moindre degré sous compression carotidienne et l'absence de tachycardie sous atropine traduisent une atteinte des voies parasympathiques efférentes cardiaques. Les récepteurs artériolaires répondent normalement à la noradrénaline exogène. L'élimination urinaire des catécholamines est normale par 24 h. En décubitus les débits urinaires et les taux plasmatiques d'adrénaline et de noradrénaline sont plutôt élevés. L'absence d'élévation de la noradrénaline plasmatique sous stimulation posturale témoigne de l'atteinte des terminaisons nerveuses sympathiques tandis que l'élévation normale de l'adrénaline plasmatique sous stimulation posturale et de l'adrénaline et noradrénaline urinaires sous hypoglycémie signe l'intégrité de la médullosurrénale. En dépit de taux effondrés en décubitus, le système rénine-angiotensine-aldostérone réagit normalement aux stimulations posturales, hypoglycémiques et de restriction sodée. Malgré l'absence de syndrome parkinsonien clinique et de troubles du sommeil à l'enregistrement polygraphique, le test au probénécide montre un effondrement des taux de renouvellement centraux de la dopamine et de la sérotonine. La vérification anatomique n'interessant malheureusement que le cerveau et le tronc cérébral ne montre aucune lésion ponto-cérébelleuse ou striato-nigrique caractéristique du syndrome de Shy et Drager.

## OBSERVATION N°5

Madame LOR... Claudine, mère de quatre enfants, sans antécédents particuliers en dehors d'une sciatique droite récidivante, est hospitalisée en 1972 à Paris pour l'apparition à l'âge de 43 ans de troubles sphinctériens à type de mictions impérieuses et d'incontinence urinaire. Trois interventions urologiques successives se soldent alors par un échec.

I. Trois ans plus tard l'admission le 12/11/1975 à l'hôpital neurologique (Service Pr P.F. GIRARD-Pr B. SCHOTT), dossier n° 75 10514) est motivée par l'apparition et l'aggravation régulière depuis l'année précédente d'un enraidissement de l'hémicorps droit, de tremblements de la main droite gênant l'écriture et de modifications de la voie et de l'humeur (état dépressif, ralentissement de l'activité intellectuelle).

L'EXAMEN CLINIQUE permet d'affirmer l'existence d'un hémisynndrome parkinsonien droit, marqué surtout par une akinésie avec démarche lente, buste penché en avant, bras droit collé au corps. Le faciès est amimique, un peu asymétrique avec rareté du clignement, hypercrinie, hypersialorrhée et réflexe naso-palpébral inépuisable.

L'hypertonie prédomine au membre supérieur droit avec rigidité cireuse peu accentuée par la mise en déséquilibre et réflexe de posture bicipital exagéré. Le tremblement est très fin, survenant plutôt lors du maintien d'une attitude qu'au repos. On note une maladresse dans les mouvements rapides et répétitifs de la main droite (piano-tage, marionnettes) et une micrographie. La dysarthrie est manifeste avec un débit verbal lent, monotone et mal articulé. Enfin la malade se plaint de crampes et de paresthésies nocturnes de la jambe droite mais il n'y a ni akathisie ni troubles sensitifs objectifs.

Deux anomalies retiennent alors l'attention:

- tout d'abord une hyperréflexivité ostéotendineuse au membre inférieur droit, associée à une trépidation épileptoïde épuisable du pied droit mais sans déficit moteur segmentaire, fait évoquer un syndrome pyramidal irritatif surajouté. Il n'y a cependant pas de signe de Babinski et les réflexes cutanés abdominaux sont obtenus.

- enfin et surtout on note, en dehors de tout traitement médicamenteux, une hypotension orthostatique, avec une chute tensionnelle de 140/90 mm Hg en position couchée à 85/60 mm Hg en position debout n'entraînant ni lipothymies ni syncopes. Le pouls reste relativement fixe autour de 80 pulsations par minute.

Devant l'apparition successive chez cette femme de 46 ans sans hérédité familiale de troubles sphinctériens, d'un hémisynndrome parkinsonien droit, de signes pyramidaux et surtout d'une hypotension orthostatique à pouls constant, on évoque le diagnostic de syndrome de Shy et Drager. On note cependant une sudation axillaire normale, l'absence d'insomnie et de troubles psychiques.

Les investigations PARACLINIQUES restent limitées, la malade préférant repartir le 15/11/ 1975.

- . l'examen ophtalmologique révèle une discrète anisocorie avec une pupille gauche plus serrée. Les réflexes photomoteurs et d'accommodation convergence sont obtenus. La motricité extrinsèque, le fond d'oeil, le champ visuel et l'acuité visuelle sont normaux.

- . l'électromyogramme ne montre pas de signes d'atrophie neurogène périphérique au niveau des muscles explorés (premiers interosseux et jambiers antérieurs droit et gauche).

- . l'électroencéphalogramme est normal en décubitus.
- . l'ECG ne montre pas de trouble de conduction en clinostatisme
- . le LCR prélevé par PL est normal (deux leucocytes/mm<sup>3</sup>, glucose = 0,70 g/l, chlorure de sodium = 7,30 g/l, protéines = 0,37 g/l, albumine = 24,3 mg/100 ml, IgG = 3 mg/100 ml soit 8,1%).
- . le ionogramme plasmatique, la glycémie à jeun, la prothrombinémie la vitesse de sédimentation et la numération-formule sanguine sont normaux. La sérologie syphilitique est négative.
- . les radiographies craniennes et thoraciques sont normales.

## II. L'EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

On essaie alors en ambulatoire pendant deux mois l'association de 200 mg/j d'amantadine (Mantadix 2 cp/j) et d'un anticholinergique (1 cp à 10 mg/j de Lepticur) qui se solde par un échec sur la rigidité parkinsonienne. L'hypotension posturale est inchangée, la TA systolique passant de 120 mm Hg en décubitus à 70 mm Hg en orthostatisme avec un pouls fixe à 100 pulsations/minute.

Le 17/2/ 1976 la malade est mise sous Sinémet (Levodopa+Carbidopa inhibiteur de la décarboxylase périphérique) pendant quatre mois, la posologie restant limitée à un comprimé et demi par jour (375 mg de Levodopa) en raison de la survenue de nausées mal calmées par la prise préventive de 30 mg (3 cp) de Metoclopramide (Primpéran). Le syndrome extrapyramidal n'est pas amélioré mais il n'y a toujours pas de lipothymies.

La prescription conjointe le 2/7/ 1976 de 10 mg de Diazépan (Valium) par un urologue qui a pratiqué sous anesthésie générale le 1/7/1976 l'extraction d'un calcul vésical aggrave l'hypotension orthostatique. La station debout s'accompagne de lipothymies immédiates et d'un épisode syncopal avec tension imprenable au décours du séjour hospitalier.

Le 15/7/1976 on arrête le Sinémet, le Valium, et le Primpéran et on prescrit temporairement 45 mg (90 gouttes) de Phenylephedrine (Neosynéphrine) associée à 50 mg d'Orthenadrine (Disipal). La tension orthostatique se stabilise à un niveau plus élevé et les lipothymies s'amendent.

Le 31/7/ 1976 toutes les médications précédentes sont remplacées par 8 mg/j (2 cp) de cyproheptadine (Periactine) pendant deux mois qui améliore discrètement l'état général avec surtout reprise de l'appétit.

III. Le 15/11/ 1976, la malade est réhospitalisée dans le service et on arrête toute thérapeutique.

### - L'EXAMEN CLINIQUE

- . l'état général s'est détérioré avec asthénie extrême et anorexie
- . l'incontinence urinaire persiste
- . l'examen neurologique est inchangé et le syndrome parkinsonien akinéto hypertonique prédomine toujours à droite et entrave de plus en plus l'activité.
- . surtout la tendance hypotensive s'est précisée avec sensations vertigineuses à la marche. La tension artérielle (notée le 17/11/ 1976 à 120/90 mm Hg en position couchée et 80/50 mm Hg en position debout) va rapidement s'abaisser sous l'effet de l'alitement hospitalier.

Le 22/11/ 1976, du fait de la réapparition de lipothymies, la station debout ne peut être maintenue que pendant deux minutes, la tension artérielle chutant de 70 mm Hg pour la systolique et de 60 mm Hg pour la diastolique (125/90 mm Hg en décubitus à 55/30 mm Hg en orthostatisme). La tachycardie réactionnelle est faible, le pouls s'accéléralant de 98 à 111 pulsations/minute. Le 24/11/ 1976, à la suite du repos imposé par une nouvelle PL, la malade est confinée au lit avec une tension de 90/60 mm Hg en décubitus et imprenable au bout de quelques secondes d'orthostatisme.

- . il n'y a toujours pas de troubles de la sudation, mais on remarque une nette hypothermie au niveau de la main droite.
- . le sommeil est normal.

#### - LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

. un nouvel EMG objective cette fois de très discrets signes d'atrophie neurogène périphérique au niveau des deux pédieux mais les conductions nerveuses motrices et sensitives sont normales.

. l'exploration réflexologique pratiquée du côté droit confirme le syndrome pyramidal avec hyperactivité gamma dynamique et perte de l'inhibition pré-synaptique.

. les tests paracliniques explorant le système nerveux autonome donnent les résultats suivants :

+ l'épreuve des collyres montre que l'anisocorie est physiologique

+ la manoeuvre de Valsalva est négative, la fréquence cardiaque restant fixe à 110/mn tant pendant l'effort expiratoire à glotte fermée que lors de la reprise respiratoire. Il n'y a pas de hausse tensionnelle à la fin de l'épreuve (TA à 120/80 pour une TA de départ de 125/80).

+ l'immersion d'un bras dans l'eau glacée s'accompagne d'une élévation tensionnelle physiologique (de 125/85 mm Hg à 140/90 mm Hg après deux minutes d'immersion, 140/80 mm Hg après cinq minutes et 140/80 après sept minutes) sans modification notable du pouls (fréquence variant de 109/mn à t=0 à 109/mn à t= 2 minutes, 106/mn à t= 5 minutes et 105/mn à t= sept minutes). Deux minutes après la fin du test, la tension se normalise à 130/90 mm Hg et le pouls se stabilise à 101/mn.

+ lors de la compression oculaire, la fréquence cardiaque reste fixe à 100 pulsations par minute, la tension étant stable à 110/65 mm Hg. De même le massage carotidien n'entraîne pas de bradycardie réflexe (pouls et tension respectivement invariables à 105/mn et 125/80 mm Hg).

+ l'injection IV de un mg d'atropine est négative entraînant une faible accéléralation du rythme cardiaque de 90 pulsations par minute à 98 pulsations par minute trois minutes après la fin de l'injection, la TA passant de 150/80 mm Hg à 180/90 mm Hg.

+ la perfusion intraveineuse de noradrénaline (une ampoule de 8 mg de Levophed dans 500 cc de glucosé isotonique) entraîne une réponse hypertensive nette en décubitus mal tolérée par la malade avec céphalées, douleurs brachiales, erythroze faciale et thoracique.

La tension s'élève de 130/90 mm Hg au départ à 160/110 une minute après le début de la perfusion, 170/120 à deux minutes, 190/120 à cinq minutes, 200/120 à sept minutes et 190/130 à huit minutes. Il n'y a pas de bradycardie réflexe significative, le rythme cardiaque variant de 101/mn au départ à 98,93,94,98 et 104 aux temps respectifs de perfusion.

à la dixième minute de perfusion, la malade est mise en position assise sans variation tensionnelle ni sphymique (190/120 et 101/mn)

dix minutes après l'arrêt de l'injection, on observe le retour progressif au niveau hémodynamique basal avec une tension de 140/100 en décubitus et un rythme cardiaque de 108/mn.

#### - LES EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

##### 1) Dosage des catécholamines urinaires

. l'élimination urinaire par 24 heures est normale pour le VMA (4,2 mg), la normétadrénaline (158 mcg), la métadrénaline (191 mcg), la noradrénaline (102 mcg) et l'adrénaline (17 mcg). Seul le MHPG est effondré (0,40 mg/24 h).

. en décubitus les débits urinaires d'adrénaline (53 ng/mg créat) et surtout de noradrénaline (230 ng/mg créat) sont augmentés.

. après deux heures de marche s'accompagnant d'une chute tensionnelle maximale de 100 mm Hg pour la systolique et 70 mm Hg pour la diastolique avec réaction asympathicotonique (+ 10 battements/mn) les débits urinaires d'adrénaline (40 ng/mg créat.) et de noradrénaline (160 ng/mg créat.) diminuent.

##### 2) Mesure des paramètres sanguins en régime normosodé

. en décubitus l'activité rénine plasmatique (ARP= 7 ng/1/mn) est effondrée, la concentration d'aldostérone plasmatique (PAC= 77 pg/ml) est élevée et l'activité dopamine bêta hydroxylase (DBH = 22,8 UI) est normale.

. après dix minutes de station debout immobile l'ARP (13,1 ng/1/mn) et la PAC (133 pg/ml) s'élèvent physiologiquement. La DBH (21,2 UI) diminue légèrement.

3) le test au probénécid montre des taux de base normaux d'HVA (45 ng/ml) et de 5 HIAA (16 ng/ml) dans le LCR.

#### IV ESSAIS THERAPEUTIQUES

Après onze jours d'hospitalisation le déficit hémodynamique est maximal avec une hypotension de décubitus à 85/55 mm Hg et des lipothymies immédiates lors du passage en position debout correspondant à une tension systolique inférieure à 30 mm Hg.

On institue le 27/11/ 1976 un traitement associant de la L Dopa (Larodopa en comprimés sécables à 500 mg) et un IMAO (Nialamide ou Niamide en comprimés à 25 mg). Le régime alimentaire exclut les aliments riches en tyramine mais est normalement salé. L'adjonction de Metoclopramide (Primpéran) est systématique. La posologie initiale (125 mg de Larodopa et 25 mg de Niamide) est augmentée par paliers journaliers de 125 mg de Larodopa et 25 mg de Niamide. Le 30/11/1976 et le 1/12/1976 le malade reçoit 375 mg de Larodopa et 75 mg de Niamide répartis en trois prises couplées à sept heures d'intervalle sans effet tensionnel appréciable. On augmente alors la Larodopa par paliers de 125 mg. A partir du 4/12/1976 la posologie journalière est de 750 mg de Larodopa (6 prises de 125 mg toutes les 3 heures) et de 75 mg de Niamide (6 prises de 12,5 mg toutes les 3 heures).

L'apport médicamenteux est étalé sur quinze heures en intercalant les prises de chaque drogue. L'effet tensionnel est évident jouant surtout sur la tension orthostatique avec augmentation plus nette de la diastolique et pincement de la différentielle; la marche est de nouveau possible sans lipothymies.

Malheureusement des accès hypertensifs paroxystiques apparaissent en particulier après les prises de Larodopa, la TA variant tant couchée que debout entre 190/110 et 250/150 mm Hg et le rythme cardiaque s'accélérait entre 120 et 160 pulsations/minute. Ces épisodes durent une quinzaine de minutes et sont intensément ressentis avec céphalées, palpitations, angoisse, oppression thoracique, nausées, douleurs brachiales droites, flush facio tronculaire et cyanose des quatre membres.

Le 8/12/ 1976 on réduit la Larodopa à 500 mg/j (quatre prises de 125 mg toutes les 4 heures) et on augmente le Niamide à 100 mg par jour (8 prises de 12,5 mg toutes les deux heures.) Les effets secondaires sont beaucoup moins fréquents et moins accentués. Pendant l'apport médicamenteux étalé sur 16 heures, la tension en orthostatisme est de 110/70 mm Hg pour une tension en décubitus de 145/85 mm Hg. La marche prolongée est possible sans lipothymies. L'état général s'améliore et la rigidité extrapyramidale droite diminue sensiblement. La malade sort du service le 11/12/ 1976.

Elle est revue en consultation le 28/12/1976 très asthénique avec une tension systolique de 35 mm Hg en position debout et de 110 mm Hg en décubitus. La malade ne signale pas de nouvelles lipothymies ou syncopes mais elle a réduit elle-même la posologie à 375 mg de Larodopa (en trois prises de 125 mg) et à 75 mg de Niamide (en 6 prises de 12,5 mg), en raison de la réapparition d'accès hypertensifs. Après un nouvel échec en répartissant la même posologie en 3 prises journalières couplées, le traitement est définitivement interrompu le 15/01/ 1977 et remplacé par 90 gouttes/j de chlorhydrate d'heptaminol (Hept-a-myl) pendant un mois et demi.

Le 7/3/ 1977, l'état clinique est inchangé. On note un nouvel épisode syncopal en orthostatisme. La TA en position debout est de 60/40 mm Hg. Un essai de Dibromocryptine (Parlodel 3 cp/j) n'apporte aucune amélioration et est interrompu 15 jours plus tard.

## V. EN RESUME

Femme de 48 ans en 1977 présentant un syndrome de Shy-Drager évoluant depuis cinq ans et d'aggravation progressive. Début par un dysfonctionnement autonome vésical avec incontinence à l'âge de 43 ans. Adjonction deux ans plus tard de signes neurologiques avec surtout syndrome parkinsonien hémicorporel droit akinéto-hypertonique et très discrets signes pyramidaux et périphériques à l'EMG. Découverte trois ans après le début clinique d'une grande hypotension posturale asympathicotonique, asymptomatique puis syncopale. L'inadaptation hémodynamique posturale et la négativité du Valsalva impliquent une interruption de l'arc baro-réflexe. La réponse physiologique au froid suggère un respect de la voie sympathique efferente. Le récepteur artériolaire répond normalement à la noradrénaline exogène. La négativité du test à l'atropine, des compressions oculaires et carotidiennes et l'absence de bradycardie sous levophed signent une atteinte du système parasympathique efferent. L'élimination urinaire journalière des catécholamines est normale, hormis un effondrement du MHPG. Les débits urinaires d'adrénaline et de noradrénaline élevés en décubitus ne sont pas augmentés par l'orthostatisme. L'activité rénine plasmatique effondrée et la concentration d'aldostérone plasmatique élevée en décubitus, s'élèvent physiologiquement lors du changement positionnel. L'activité dopamine bêta hydroxylase est normale en décubitus et ne se modifie pas en orthostatisme. Malgré les signes neurologiques centraux l'HVA et le 5 HIAA sont normaux dans le LCR.

L'association IMAO-L Dopa seule active sur le plan tensionnel n'est pas supportée par la malade.

#### OBSERVATION N°6

Madame PER... Marguerite, âgée de 61 ans est hospitalisée le 12 mai 1977 à l'hôpital Saint Joseph (Service Docteur DEYRIEUX) pour bilan d'une hypotension artérielle majeure découverte 3 mois auparavant et sans cause iatrogène connue.

#### L'ANAMNESE

En dehors d'une grossesse sans problème, on note une maladie de Basedow à 45 ans affirmée par l'augmentation du métabolisme basal devant un tableau clinique associant goître, amaigrissement de 12 kilos, tremblement des extrémités, palpitations et anxiété. La guérison fut rapide sous anti thyroïdiens de synthèse.

#### LA SYMPTOMATOLOGIE

Elle semble remonter à une dizaine d'années avec apparition, uniquement pendant les mois d'été d'une thermophobie extrême sans aucune sudation accompagnée de crises dyspnéiques paroxystiques avec oppression thoracique. Ces accès de suffocation surviennent exclusivement en position debout ou lors de la marche. Depuis l'âge de 51 ans également, la malade se plaint d'étourdissements passagers lors du lever brutal matinal, le lever progressif après quelques minutes de station assise jambes pendantes permettant d'éviter ou d'atténuer "ces malaises orthostatiques".

Au cours des deux années précédant l'admission, s'installent une grande asthénie, sans amaigrissement ni anorexie, puis au cours des derniers six mois, une fatigabilité à la marche, et surtout lors de la station debout immobile avec impression de dérochement des jambes et cruralgie droite obligeant la patiente à s'asseoir au bout d'une dizaine de minutes.

En février 1977 survient le premier malaise lipothymique orthostatique avec chute sans syncope lors du lever matinal. Le médecin traitant constate alors en décubitus une hypotension systolique à 65 mm Hg qui s'amende rapidement sous Heptaminol (Heptamyl : 90 gouttes/j) puisque la tension est de 110/50 mm Hg quelques jours plus tard en position assise.

En avril 1977, en raison de l'alitement inhérent à un épisode bronchique avec hyperthermie à 40° sans sueurs, le tableau clinique se décompense: la tension artérielle en décubitus est notée à deux reprises à 55 et 60 mm Hg; pendant le mois précédant l'hospitalisation les lipothymies sont de plus en plus fréquentes en orthostatisme, la malade prévenant les chutes en s'accroupissant immédiatement.

#### L'EXAMEN CLINIQUE

. confirme la grande hypotension orthostatique. Au bout de deux minutes de station debout immobile, la tension artérielle systolique chute de 70 mm Hg et la diastolique de 30 mm Hg (125/70 à 55/40 mm Hg aux bras droit et gauche) avec une tachycardie réactionnelle modérée (68 à 92 pulsations par minute). Vers la cinquième minute surviennent des lipothymies et la tension orthostatique est imprenable. La mise en décubitus s'accompagne d'une normalisation immédiate de la tension (110/70 mm Hg) et du pouls (64/mn).

Néanmoins, les premiers jours de l'hospitalisation, la marche même prolongée pendant deux heures reste possible. A la suite d'une syncope brève lors d'une prise tensionnelle, la malade garde le lit pendant cinq jours, la tension s'effondrant alors également en décubitus. Les chiffres tensionnels en clinostatisme se normaliseront progressivement lors de la reprise de la marche et la tension moyenne au cours des trois semaines d'hospitalisation sera de 110/70 mm Hg en position couchée et de 50/35 mm Hg en position debout.

. l'examen neurologique

- fait discuter un très discret syndrome cérébelleux statique prédominant à droite, avec hypotonie, réflexes rotuliens légèrement pendulaires et signe de Stewart Holmes droit. On retient une petite dysmétrie uniquement aux membres inférieurs lors de l'épreuve talon-genou, mais il n'y a ni ataxie ni dysarthrie.
- les sensibilités sont normales à tous les modes. On ne note pas d'atteinte du neurone périphérique. Les voies longues pyramidales et extrapyramidales sont intactes de même que les nerfs crâniens.

L'auscultation des artères cervicales ne révèle pas d'anomalies .

Il n'y a pas de troubles sphinctériens en dehors d'une constipation ancienne et d'une petite pollakiurie nocturne.

Il existe un indiscutable syndrome de Claude Bernard Horner à gauche avec ptosis et myosis, sans atteinte de l'oculomotricité ou de l'accommodation convergence.

Enfin la peau paraît sèche et il n'y a pas de moiteur des aisselles.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

. le bilan biologique est entièrement normal

- vitesse de sédimentation 9%
- Hb=12,7 g/100 ml; NFP normale
- ionogramme sanguin et urinaire, azotémie, créatinémie, uricémie, calcémie sont normaux,
- bilan hépatique et lipidique normaux,
- glycémie à jeûn et hyperglycémie provoquée normales, glycosurie de 24 heures nulle,
- PBI, T3, T4, ITL normaux; absence d'anticorps antithyroïdiens,
- bilan surrénalien =test à l'eau normal; cortisolémie =16,1mcg/100 ml (N=13± 3), seule l'ACTH est augmentée :206 (N=35± 15),
- sérologie syphilitique négative.

. l'EGG en position couchée et debout ne montre qu'un bloc de branche droit incomplet.

. la radiographie thoracique et le fond d'oeil sont normaux.

. la volémie apparaît supérieure à la valeur théorique

- volume sanguin total= 2897 ml/m<sup>2</sup> = 127,5% de la valeur théorique
- volume plasmatique = 1959 ml/m<sup>2</sup> = 133,5% " " " "
- volume globulaire = 937 ml/m<sup>2</sup> = 111,3% " " " "

Devant la négativité des explorations précédentes on admet le diagnostic d'hypotension orthostatique idiopathique associée à d'autres signes de dérèglement du système nerveux autonome (troubles pupillaires et sudoraux).

### LES EXAMENS PARACLINIQUES EXPLORANT L'ARC BARO-REFLEXE

. La réponse à la manoeuvre de Valsalva est anormale avec paradoxalement à la fin de l'épreuve une baisse de la tension artérielle (de 110/65 à 85/55 mm Hg) et une accélération cardiaque de 54 à 77.

. l'hyperventilation entraîne également une réponse paradoxale avec augmentation légère de la tension artérielle (de 120/70 à 125/70 mm Hg) et du rythme cardiaque (52 à 56).

. Le test au froid est physiologique avec poussée tensionnelle de 95/55 à 120/70 mm Hg sans modification de fréquence (61 à 60).

. Les épreuves du calcul mental et du bruit subit sont anormales, n'entraînant aucune hausse tensionnelle (respectivement 110/65 à 105/65 et 105/60 à 105/65) et peu de variation du rythme cardiaque (62 à 68 et 59 à 60).

. la compression du sinus carotidien entraîne une bradycardie physiologique modérée de 68 à 59 pulsations par minute. Par contre la compression oculaire est sans effet (62 à 58).

. cinq minutes après l'injection IV de 1/2 mg d'atropine, on observe une réponse tachycardique (53 à 66) et hypertensive (110/55 à 155/80) physiologique.

### LES EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

#### 1) Dosage des catécholamines urinaires

. l'élimination urinaire par 24 heures est normale pour le VMA (3,6 mg) et l'adrénaline (22 mcg) mais élevée pour la noradrénaline (288 mcg).

. en décubitus le débit urinaire est normal pour l'adrénaline (333 et 8,6 ng/mg créat.) et élevé pour la noradrénaline (230 et 45,9 ng/mg créat.)

. après deux heures de marche s'accompagnant d'une chute tensionnelle de 65 mm Hg pour la systolique et 30 mm Hg pour la diastolique et d'une accélération cardiaque de 24/mn, les débits urinaires d'adrénaline (27 ng/mg créat.) et de noradrénaline (200 ng/mg créat) diminuent.

. sous hypoglycémie insulinique (6 unités IO) n'entraînant qu'une minime chute glycémique (- 0,17 g/l) bien supportée, les débits urinaires d'adrénaline (6,3 ng/mg créat.) et de noradrénaline (43 ng/mg créat) ne varient pas.

#### 2) Mesure des paramètres sanguins en régime normosodé

. en décubitus l'activité rénine plasmatique (ARP=19,7 et 24 ng/l/min) et la concentration d'aldostérone plasmatique (PAC= 30 pg/ml) sont normales. La dopamine bêta hydroxylase (DBH =8,3 et 8,3 UI) est diminuée.

. après 90 minutes de marche l'ARP (77,6 ng/l/mn) et la PAC (223 pg/ml) s'élèvent physiologiquement et la DBH s'abaisse encore (5,5 UI).

. sous hypoglycémie l'ARP (23,2 et 15,4 ng/l/mn) et la DBH (7,7 et 9 UI) s'abaissent légèrement.

3) Le débit sanguin cérébral mesuré dans la région fronto temporale gauche est en décubitus diminué de 20% dans la substance grise (47,9 ml/mn/100 g) et normal dans la substance blanche (13 ml/mn/100 g). Les variations observées en position assise sont physiologiques tant dans la substance grise (48 ml/mn/100g) que dans la substance blanche (11 ml/mn/100 g).

La malade sort du service le 4/6/1977 avec un traitement de 9 alpha fluoro hydrocortisone (Florineff 1 comprimé par jour). Nous n'avons aucun renseignement sur l'évolution ultérieure.

## EN RESUME

Femme de 61 ans présentant un dysfonctionnement idiopathique du système nerveux autonome évoluant depuis une dizaine d'années avec grande hypotension orthostatique sympathicotonique intolérance à la chaleur, anhydrose et atteinte de la motricité oculaire intrinsèque de l'oeil gauche sans atteinte du système nerveux central en dehors d'un syndrome cérébelleux statique discutable.

L'inadaptation hémodynamique posturale et la réponse paradoxale à la manoeuvre de Valsalva impliquent une atteinte de l'arc baroréflexe. La bradycardie sous compression carotidienne, la tachycardie et la réponse pressive sous atropine suggèrent malgré une compression oculaire négative, un respect du contingent parasymphatique éfferent cardiaque. Les réponses anormales à l'hyperventilation, au bruit subit et au calcul mental semblent localiser la lésion au niveau du centre vasomoteur ou du sympathique éfferent mais le test au froid apparaît physiologique...

Si le débit urinaire de l'adrénaline est normal et celui de la noradrénaline élevé quantitativement sur 24 heures et en position couchée, la sécrétion n'augmente absolument pas lors des stimuli posturaux et hypoglycémiques. L'abaissement en décubitus et sous stimulations hypoglycémique et posturale de la dopamine bêta hydroxylase témoigne du déficit dans la synthèse des catécholamines. A l'opposé le système rénine-angiotensine-aldostérone normal en décubitus apparaît parfaitement stimuable en orthostatisme mais non sous hypoglycémie. Enfin, la bonne tolérance fonctionnelle de l'hypotension orthostatique avec rares lipothymies et l'absence de modification du débit cérébral lors des changements positionnels plaident en faveur du maintien de l'autorégulation cérébrale.

## OBSERVATION N°7

Monsieur CHAP... Jean, âgé de 67 ans, ancien chaudronnier sans antécédents médicaux notables, est hospitalisé le 10 janvier 1977 à l'hôpital neurologique (Service Pr SCHOTT, dossier n° 77 00 342) pour bilan de troubles de la marche évoluant depuis deux ans et d'aggravation progressive.

## I. LA SYMPTOMATOLOGIE

. Depuis le début de l'année 1975, le malade a noté une fatigabilité croissante à la marche, qui devient maladroite, instable, et se fait en talonnant, à petits pas.

. Parallèlement se sont installés des troubles sphinctériens sans causes prostatique ou rectale à type de :

- constipation alternant avec des épisodes diarrhéiques
- polakiurie avec mictions impérieuses et incontinence urinaire transitoire ou au contraire faux besoins.
- impuissance totale.

. enfin sont apparues une gêne aux mouvements fins et alternatifs de la main droite et une sécheresse buccale.

## II. L'EXAMEN CLINIQUE

. L'examen neurologique :

- retrouve un syndrome pyramidal irritatif des quatre membres avec réflexes ostéotendineux vifs et diffusant surtout à gauche, polycinétiques aux membres inférieurs et l'on note une ébauche de trépidation épileptoïde à droite. Le réflexe cutané plantaire est obtenu en extension à droite avec salutation du gros orteil

droit à la marche. Les cutanés abdominaux inférieurs et les crémastériens sont abolis. Les réflexes d'Hoffman et de Wartenberg signent la diffusion bilatérale aux membres supérieurs. L'hypertonie prédomine au membre inférieur droit; il n'y a pas de déficit de la force musculaire segmentaire.

- la marche paraît spastique et fait apparaître un élément cérébelleux statique avec élargissement du polygone de sustentation, danse des tendons, retard dans les réactions d'équilibration et grande instabilité au demi-tour.

L'élément cinétique est très discret, ne se manifestant qu'au niveau des membres inférieurs par une dysmétrie lors de l'épreuve talon-genou.

- la sensibilité est normale à tous les modes. Il n'y a pas d'amyotrophie ni fasciculations et les réflexes de la ligne médiane ne sont pas exagérés.

. l'étude systématique révèle, associée à ce tableau cérébello-spasmodique, une hypotension orthostatique notée lors de l'admission à 80/50 mm Hg pour une tension de 130/80 mm Hg en décubitus. En raison de l'alitement inhérent à l'hospitalisation, la chute tensionnelle après deux minutes d'orthostatisme va s'accroître atteignant en moyenne 80 mm Hg pour la systolique (130/70 couché, 50/? debout), l'accélération concomitante du rythme cardiaque étant en moyenne de 23/mn (66 à 89). Les premières lipothymies n'apparaissent que lors de la marche prolongée dans le service et n'entraîneront qu'une seule syncope à l'occasion d'une épreuve paraclinique.

Malgré l'atypie du tableau neurologique, en raison du caractère apparemment idiopathique de l'hypotension posturale et de la négativité des examens paracliniques courants, on évoque le diagnostic de Syndrome de Shy et Drager.

. l'examen orienté

- ne permet de retenir que de très minimes signes extrapyramidaux avec une perte du ballant des bras à la marche, une exagération du réflexe de posture du membre inférieur gauche, un visage un peu figé avec réflexe naso-palpébral vif et hypercrinie sans hypersialorrhée. Il n'y a pas de modification du sommeil et le psychisme est normal.

- l'étude du système nerveux autonome n'apporte pas d'arguments supplémentaires :

la sudation est conservée

les pupilles sont en myosis léger mais symétriques et réagissent à la lumière et à l'accommodation. Il n'y a pas de paralysie oculomotrice.

### III. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

#### 1) INVESTIGATIONS NEUROLOGIQUES

- les radiographies du crâne et du squelette sont normales
- le fond d'oeil est normal

- l'électromyogramme révèle une légère atteinte périphérique avec discrets signes d'atrophie neurogène dans le territoire des deux sciatiques poplités externes et une conduction nerveuse motrice à la limite inférieure de la normale dans le sciatique poplité externe droit.

- l'étude réflexologique pratiquée du seul côté gauche semble confirmer le syndrome pyramidal avec, malgré la conservation du rapport H/M, une disparition totale des inhibitions vibratoires et cutanées nociceptives.

## 2) EXPLORATION DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

### A) Tests explorant l'arc baro-réflexe

- . lors de l'épreuve d'orthostatisme sous ECG, la chute tensionnelle systolique de 55 mm Hg observée lors du passage de la position couchée à la position debout maintenue deux minutes (130/75 à 75/50) s'accompagne toujours d'une accélération modérée du rythme cardiaque (21/mn, 64 à 85) sans troubles de la conduction.
- . la manoeuvre de Valsalva en décubitus est anormale: pendant la phase d'expiration bloquée, la fréquence cardiaque passe de 67 à 65 /mn, la tension restant stable à 130/75 mm Hg. A la reprise respiratoire, on note une tachycardie paradoxale à 75/mn et une légère élévation tensionnelle physiologique (140/85 mm Hg).
- . le test au froid est négatif, l'immersion du bras gauche durant cinq minutes dans l'eau glacée s'accompagnant d'une accélération du pouls de 63 à 71 pulsations/mn, mais sans variations tensionnelles (TA=140/80).
- . la mise en jeu du système parasympathique se traduit par une très faible bradycardie réflexe lors du massage carotidien (pouls variant de 65 à 61 pulsations par minute) ou de la compression oculaire (59 à 53/mn), la tension restant fixe à 135/60 mm Hg tout au long de ces tests.
- . l'injection IV de 1 mg d'atropine est inefficace avec tachycardie très faible (65 à 73/mn) sans modification tensionnelle (140/75 mm Hg).
- . enfin la perfusion IV de noradrénaline (une ampoule de 8 mg de Levophed dans 500 ml de glucosé isotonique) entraîne une rapide élévation tensionnelle de 145/90 mm Hg au temps zéro à 155/90 mm Hg au bout de 3 mn, 175/90 à 6 mn, 200/100 mm Hg à 7 mn, 220/130 mm Hg à 9 mn, la perfusion devant alors être interrompue en raison de la survenue d'un rythme ectopique. La bradycardie réactionnelle est assez nette, le pouls passant de 63/mn au temps zéro à 60, 59, 55 et 53 aux temps respectifs de perfusion. Deux minutes après l'arrêt de la perfusion, la tension retombe à 135/80 et le pouls est noté à 76/mn.

### B) Etude de la sudation

la thermographie cutanée montre une banale hypothermie distale bilatérale avec une température superficielle moyenne des doigts à 27° C.

### C) L'épreuve des collyres

- traduit un affaiblissement du tonus sympathique pupillaire avec tendance au myosis à l'état basal et absence de mydriase sous cocaïne (potentialisatrice de la noradrénaline libérée).
- prouve un fonctionnement normal du parasympathique pupillaire avec myosis bilatéral par spasme du sphincter à l'état basal et mydriase bilatérale sous anticholinergique (atropine).

## 3) EXPLORATIONS BIOLOGIQUES (pratiquées en dehors de tout traitement)

### a) sérologiques

- VS =10%; Hb = 15,4; NFP, prothrombinémie, ionogramme sanguin normaux
- glycémie à jeun normale
- électrophorèse et immunoélectrophorèse sanguine et urinaire normales.
- sérologie syphilitique et test de Nelson négatifs
- taux sanguins normaux en vitamines B1, B6, B12. Légère carence en acide folique dans le sérum et les hématies.

- LCR normal: 1 leucocyte /mm<sup>3</sup>; protéines = 0,19 g/l; albumine = 13,6 mg/100 ml; IgG = 1,3 mg/100 ml soit 6%; immunoélectrophorèse normale; glucose = 0,75 g/l; acide folique normal (20,8 ng/ml).

b) dosage des catécholamines urinaires

- . l'élimination urinaire par 24 heures du MHPG est effondrée (0,37 mg)
- . en décubitus les débits urinaires d'adrénaline (23 et 16 ng/mg créat.) et de noradrénaline (60 et 76 ng/mg créat.) sont diminués.
- . après deux heures de marche s'accompagnant d'une chute tensionnelle systolique de 80 mm Hg avec réaction sympathicotonique légère (+ 22 battements par minute), les débits urinaires d'adrénaline (38 ng/mg créat.) et de noradrénaline (130 ng/mg créat.) s'élèvent mais insuffisamment.
- . sous hypoglycémie insulinique (6 unités IO) très bien supportée malgré une chute glycémique de 0,60 g/l, les débits urinaires d'adrénaline (22 ng/mg créat.) et de noradrénaline (77 ng/mg créat.) s'élèvent de façon insignifiante.

c) mesure des paramètres sanguins en régime normosodé

- . en décubitus l'activité rénine plasmatique (ARP = 11,6 et 13,8 ng/l/mn) et la concentration plasmatique d'aldostérone (PAC < 20 pg/ml) sont nettement diminuées. L'activité dopamine bêta hydroxylase (DBH = 16 et 20 UI) est normale.
- . après dix minutes de station debout l'ARP (20,4 ng/l/mn) s'élève normalement, la PAC (59 pg/ml) s'élève de façon explosive et la DBH (22 UI) augmente significativement, mais l'orthostatisme ne peut être maintenu plus longtemps en raison de la survenue d'une syncope avec pouls imprenable.
- . sous hypoglycémie l'ARP (10,6 et 12,4 ng/l/mn) et la DBH (16,8 UI) s'abaissent légèrement.

d) le test au probénécide montre un effondrement du taux basal de l'HVA (14,5 ng/ml) et un taux normal de 5 HIAA (27 ng/ml).

4) LE DÉBIT SANGUIN CÉRÉBRAL mesuré au niveau de la région frontale gauche est diminuée de 37% en décubitus tant dans la substance grise (39 ml/mn/100 g) que dans la substance blanche (9,5 ml/mn/100 g). Mais il n'y a pas de chute supplémentaire en position assise (substance grise = 46 ml/mn/100 g; substance blanche = 8,9 ml/mn/100g).

#### IV. L'ÉVOLUTION SOUS TRAITEMENT

. En raison de la tolérance satisfaisante à l'hypotension orthostatique, le malade sort du service le 8 février 1977 avec un traitement réduit associant EFFORTIL (90 gouttes /j) et HEPTAMYL (3 cp/j) puis HEPTAMYL (3 cp/j) et PRAXINOR (3 cp/j).

. quatre mois plus tard, il est revu en consultation:

1) l'état hémodynamique s'est aggravé avec deux nouvelles syncopes orthostatiques. Mais l'hypotension manométrique est apparemment stable avec une chute systolique de 60 mm Hg (145 à 85) sans accélération du pouls (fixe à 100/mn).

2) la dysautonomie vésico-génitale est inchangée .

3) le tableau neurologique s'est complété :

- par l'apparition de signes pseudo-bulbaires avec dysarthrie parétique, fausses routes alimentaires fréquentes surtout pour les liquides et pleurer spasmodique occasionnel. Le réflexe du voile est obtenu mais le nauséux est aboli.

- par l'aggravation du syndrome extra pyramidal avec grande akinésie dans les gestes de la vie courante (habillage, deshabil-  
lage), gêne pour les mouvements finset alternatifs surtout à  
droite (pianotage, battre la mesure).

L'hypertonie crantée reste très discrète et siège uniquement aux  
racines des membres inférieurs.

Le réflexe naso-palpébral est maintenant inépuisable, il n'y a  
toujours pas de tremblement.

- par l'accentuation de la composante cinétique du syndrome cé-  
rébelleux aux quatre membres mais surtout à la jambe gauche.

- par la persistance du même syndrome pyramidal.

. la marche étant de plus en plus instable, on commence alors  
un traitement de Modopar (250 mg/j) associé au même traitement  
alpha sympathomimétique.

## V. EN RESUME

Homme de 67 ans en 1977 présentant un syndrome de Shy  
et Drager évoluant depuis deux ans.

. Début par une atteinte neurologique centrale révélée par une  
marche cérébello spasmodique avec :

- à 65 ans un syndrome pyramidal irritatif des quatre membres  
un syndrome cérébelleux statique puis statokinétique  
des membres inférieurs

- à 67 ans un syndrome parkinsonien surtout akinétique et d'ag-  
gravation progressive

un syndrome pseudobulbaire

à l'ENG une touche périphérique infraclinique aux  
membres inférieurs.

. Signes dysautonomiques au second plan de la symptomatologie:

- dysautonomie vésico-rectale modérée et impuissance dès 65 ans

- découverte systématique à 67 ans d'une hypotension orthosta-  
tique idiopathique majeure sympathicotonique avec syncopes rela-  
tivement rares.

. Atteinte de l'arc baro-réflexe prouvée par l'inadaptation hémody-  
namique posturale et la négativité du Valsalva; négativité du  
cold pressor test indiquant une lésion des fibres éfferentes  
sympathiques; récepteur artériolaire répondant normalement à la  
noradrénaline exogène; existence d'une bradycardie faible sous  
compression sino-carotidienne et sous Levophed suggérant avec  
l'inefficacité de l'atropine et de la compression oculaire une  
lésion au moins partielle des fibres vagues éfferentes cardia-  
ques.

. Atteinte du sympathique oculaire à l'épreuve des collyres

. Débits urinaires d'adrénaline et de noradrénaline diminués en  
décubitus, augmentés insuffisamment sous stimulation posturale,  
non modifiés par l'hypoglycémie. Elimination journalière du  
MHFG effondrée.

. Activité rénine plasmatique basse en clinostatisme, s'abaissant  
encore sous hypoglycémie, mais s'élevant physiologiquement en  
orthostatisme.

. Aldostéronémie basse en décubitus et hyper stimulable après  
dix minutes de station debout.

. Dopamine bêta hydroxylase normale en décubitus, s'élevant en  
orthostatisme, s'abaissant sous hypoglycémie.

. s'accordant avec le syndrome parkinsonien clinique HVA effon-  
dré dans le LCR et 5 HIAA normal.

. chute du débit sanguin cérébral paradoxalement en décubitus  
sans accentuation en position assise.

## OBSERVATION N° 8

Monsieur BAZ... Fernand, représentant, est hospitalisé le 15/12/1975 à l'âge de 55 ans à l'hôpital neurologique (service Pr DEVIC Pr AIMARD, dossier n° 75 11 756) pour bilan d'une hypotension orthostatique syncopale et d'un syndrome parkinsonien de découverte récente.

I. L'ANAMNESE est pauvre avec seulement une notion d'hypertension artérielle labile dépistée avant 1973 et non traitée.

## II. LA SYMPTOMATOLOGIE

. débute en février 1973, à 53 ans, par un malaise brutal en position debout avec chute latérale droite sans perte de connaissance. L'examen clinique est alors négatif mais la constatation d'une obésité (100 kg) sans diabète, associée à une asthénie chronique fait prescrire un régime hypocalorique et un traitement antidépresseur temporaire. L'amélioration fonctionnelle est nette pendant les deux années suivantes, coïncidant avec un amaigrissement de 10 kilos.

. à partir de mars 1975 les malaises réapparaissent et prennent un caractère orthostatique franc. Il s'agit surtout de lipothymies avec sensation de fatigue intense, brouillard visuel et pâleur du visage, ressenties essentiellement lors du passage en orthostatisme et lors d'efforts en position debout et s'amendant immédiatement en position assise ou accroupie. Ces manifestations augmentent progressivement en fréquence et en intensité. La station debout immobile (se laver, se raser) devient impossible et la marche de plus en plus limitée. En mai 1975 survient la première syncope orthostatique avec déficit moteur du membre supérieur droit régressif en 24 heures. L'hypotension orthostatique (60/? mm Hg pour une TA de 120/70 mm Hg en décubitus) dépistée à cette occasion et en l'absence de toute thérapeutique préalable ne s'améliore pas sous traitements analeptiques cardiovasculaires variés (dihydroergotamine, heptamyl, néosynéphrine, praxinor.)

. au cours de cette même année 1975, le malade constate qu'il ne transpire absolument plus au niveau de l'hémicorps gauche lors des efforts physiques ou de grosses chaleurs.

. enfin sont apparues à 54 ans une dysurie sans cause prostatique et une asthénie sexuelle importante.

. fin novembre 1975, le médecin traitant constate une rigidité parkinsonienne proximale à la mobilisation des avants-bras. L'essai d'un traitement de MODOPAR pendant 15 jours à la dose journalière de 375 puis 750 mg en trois prises se solde par un échec, sans aggravation des lipothymies cependant. Le malade est alors hospitalisé.

## III. L'EXAMEN CLINIQUE

. confirme la grande hypotension orthostatique avec une chute tensionnelle systolique moyenne de 65 mm Hg (125 à 60) et une accélération du rythme cardiaque de 15 pulsations par minute (69 à 84) deux minutes après le passage en position debout.

- . le syndrome extra pyramidal est essentiellement hypertonique avec aux membres supérieurs une roue dentée bilatérale mais prédominante à gauche. Il n'y a pas d'akinésie nette et le balancement des bras est conservé à la marche. Les mouvements fins et répétitifs (marionnettes) sont mal réalisés à la main gauche. L'écriture est normale. Il n'y a ni dysarthrie ni tremblement.
- . les autres voies longues pyramidales et cérébelleuses sont intactes. La sensibilité est normale à tous les modes. On note une hyporéflexie achilléenne droite. Les fonctions supérieures (psychisme, mémoire et sommeil) semblent respectées.
- . les pupilles sont égales et réactives à la lumière et à la convergence. L'oculomotricité est normale.

L'association progressive dans le temps d'une grande hypotension orthostatique primitive à pouls constant, de troubles sphinctériens uro-génitaux, d'une anhydrose hémicorporelle gauche et d'un syndrome parkinsonien hypertonique modéré fait porter le diagnostic de syndrome de Shy et Drager.

#### IV. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

##### 1) INVESTIGATIONS HEMODYNAMIQUES CEREBRALES ET NEUROLOGIQUES

- . les radiographies du crâne sont normales
- l'examen du FO montre des artères cuivrées, rigides avec nombreux croisements;
- . l'ophtalmodynamométrie :
  - en position couchée, le rapport entre les chiffres tensionnels de l'artère humérale (145/100 mm Hg, moyenne 119) et ceux de l'artère centrale de la rétine (156/76 mm Hg, moyenne 110), sont normaux.
  - en position assise, la chute de la tension artérielle humérale (80/60 mm Hg, moyenne 68) est beaucoup plus importante que celle de l'artère centrale de la rétine (101/60 mm Hg, moyenne 77).
- . l'électroencéphalogramme
  - est normal en décubitus avec dans les régions occipitales une activité alpha à 9 c/s symétrique, non modifiée par la SLI ou l'hyperpnée et bien bloquée par l'ouverture des yeux.
  - le passage brutal à la position verticale sur une table basculante s'accompagne d'un ralentissement global et immédiat de l'activité cérébrale (d'abord thêta puis delta) contemporain d'une chute tensionnelle de 140 à 70 mm Hg sans changement de la fréquence cardiaque.
  - ce ralentissement disparaît dès que l'on remet le patient en position horizontale.
- . l'enregistrement polygraphique de sommeil (Pr JOUVET) pendant 24 heures:
  - révèle des troubles de la vigilance diurnes, ressemblant plus à un "a-éveil" qu'à une hypersomnie, se traduisant par l'apparition presque continuelle avant et après le repas de midi d'endormissements en stade I et II mais n'aboutissant jamais à un cycle de sommeil complet.
  - le sommeil de nuit est relativement bien organisé avec une première phase de sommeil complète. On note une diminution discrète du sommeil paradoxal (86 minutes) au dépend des trois phases. Qualitativement l'existence à l'endormissement de très nombreux clignements et l'absence au cours du sommeil paradoxal de blépharospasme et de conservation du tonus musculaire paraissent difficilement compatibles avec une atteinte des neurones dopaminergiques et évoquent plutôt une atteinte purement noradrénergique.

## 2) EXPLORATION DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

### a) Tests explorant l'arc baro réflexe

. lors de l'épreuve d'orthostatisme (déjà décrite) il n'y a pas de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire sur l'ECG. On note seulement un axe horizontal et un bloc de branche droit incomplet.

. l'épreuve de Valsalva est négative avec absence de variation tensionnelle tout au long du test, faible tachycardie pendant l'apnée (de 69 au départ à 75) mais pas de bradycardie (70/mn) lors de la reprise respiratoire.

. le test au froid est négatif avec absence de réponse pressive et tachycardique (pouls fixe à 70/mn).

. la perfusion de noradrénaline (Levophed)

- entraîne une réponse hypertensive nette tant en clinostatisme qu'en orthostatisme. Les chiffres tensionnels notés toutes les trois minutes en position couchée et debout sont respectivement de : 115/80 et 60/? au départ, 180/120 et 80/? à trois minutes, 120/180 et 70/? à six minutes, 180/130 et 115/? à neuf minutes, 170/120 et 140/80 à douze minutes, 170/120 et 140/80 à quinze minutes, 130/90 et 80/? à dix huit minutes.

- en clinostatisme la fréquence cardiaque se ralentit légèrement (16/mn) de 80 au départ à 68,69,68,72,64 et 80 aux temps respectifs de perfusion.

- en orthostatisme la bradycardie est identique: 88 au départ à 96,88,72, 72, 88 et 80.

### b) Etude de la sudation

bilatérale

La thermographie cutanée montre une hypothermie digitale plus marquée du côté droit (28,5°C à droite, 29,5°C à gauche) et portant surtout sur les dernières phalanges qu'on distingue mal sur les différents clichés.

c) L'épreuve des collyres confirme l'isocorie clinique (3mm à droite et à gauche) et l'intégrité de l'innervation sympathique oculaire avec mydriase physiologique (4 mm à droite et 3,5 mm à gauche) trente minutes après stimulation directe du récepteur (adrénaline) et indirecte par renforcement du tonus (cocaine).

## 3) EXPLORATIONS BIOLOGIQUES (pratiquées en dehors de tout traitement)

### a) humorales

- VS =15%; Hb = 13,4 mg%; ionogramme sanguin et urinaire, prothrombine, électrophorèse, addis normaux.

- glycémie à jeun, hyperglycémie provoquée avec insulínémie normales, glycosurie/24 heures nulle.

- sérologie syphilitique négative

- bilan surrénalien normal; absence d'anticorps; 17 CS = 13,6 mg/24 h (N= 10 à 15); 17 OH = 8,9 mg/24 h (N=3 à 9).

- LCR normal : 2 leucocytes/mm<sup>3</sup>; protéines =0,50 g/l; glucose= 0,70 g/l.

### b) dosage des catécholamines en régime normosodé

. l'élimination urinaire par 24 heures est normale pour le VMA (5,8, 7,2 et 3,7 mg) et les catécholamines totales (21,6, 25,6 48 mcg) et abaissée pour les métanéphrines (275 mcg).

. en décubitus les débits urinaires d'adrénaline (2,8 ng/mg créat) et de noradrénaline (18 ng/mg créat) sont effondrés. La noradrénalinémie est diminuée (113 pg/ml) et l'adrénalinémie est augmentée (80 pg/ml).

- . après dix minutes de station debout immobile l'adrénalinémie (78 pg/ml) et la noradrénalinémie (105 pg/ml) s'abaissent.
- . sous hypoglycémie insulínique (9 unités IO) entraînant une chute glycémique de 0,60 g/l, les débits urinaires d'adrénaline (79 ng/mg créat.) et de noradrénaline (107 ng/mg créat.) s'élèvent physiologiquement.

c) Dosages de l'ARP, de la PAC et de la DBH

- . en décubitus sous régime normosodé l'activité rénine plasmatique (ARP = 20,8 et 16,3 ng/l/mn) est à la limite inférieure de la normale et la concentration d'aldostérone plasmatique (PAC = 55 pg/ml) est légèrement élevée. L'activité dopamine b $\beta$ ta hydroxylase (DBH = 19,5 UI) est normale.
- . après dix minutes de station debout immobile en régime normosodé, l'ARP (43,4 ng/l/mn) s'élève plus que la PAC (59 pg/ml) et la DBH augmente (23,2 UI).
- . sous déplétion sodée, l'ARP (24,8 ng/l/mn) et surtout la PAC (133 pg/ml) augmentent en décubitus. L'orthostatisme surajouté stimule de façon explosive la rénine (108 ng/l/mn) et normalement l'aldostérone (166 pg/ml)
- . sous hypoglycémie, l'ARP (39,8 et 19,6 ng/l/mn) s'élève significativement.

d) après perfusion de probénécide les taux d'HVA (192 ng/ml) et de 5 HIAA (127 ng/ml) sont normaux dans le LCR.

## V. L'EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

1) Un nouvel essai pendant un mois d'un traitement alpha sympathomimétique (phenylephedrine ou néosynéphrine 90 gouttes/j) puis analeptique cardio vasculaire (heptaminol ou heptamyl 90 g/j) se solde par un échec.

2) On tente alors l'association d'un IMAO (isocarboxazide ou marplan en comprimés à 10 mg) et de L Dopa (Larodopa en comprimés sécables à 500 mg) sous régime normalement salé.  
- pendant les six premiers mois, les doses journalières sont de 500 mg de Larodopa (1 cp) et de 10 mg de Marplan (1 cp) répartis en quatre prises diurnes couplées et régulièrement espacées. L'amélioration clinique est rapide et prolongée pendant deux mois et demi malgré la persistance de quelques lipothymies sans syncopes en position debout. La marche soutenue (1 à 2 km) et la station debout immobile redeviennent possibles. Les chiffres tensionnels moyens s'élèvent légèrement, surtout en orthostatisme mais la chute tensionnelle reste nette (- 45 mm Hg pour la systolique et - 25 mm Hg pour la diastolique).

L'interruption du traitement pendant un mois se solde par une asthénie intense et par deux pertes de connaissance brève (15 secondes) en station debout et à la marche, l'hypotension orthostatique manométrique systolique (- 65 mm Hg) et diastolique (- 35 mm Hg) étant à nouveau majorée. Trois mois après la reprise thérapeutique, l'effet bénéfique diminue avec trois nouvelles syncopes orthostatiques.

- on décide alors d'augmenter pendant trois mois et demi la posologie de la Larodopa à 750 mg/j (six prises de 125 mg étalées sur douze heures) en conservant la même dose de Marplan (10 mg en quatre prises de 2,5 mg couplées avec quatre prises de Dopa). Parallèlement on associe des moyens mécaniques (bandes molletières et ceinture). L'amélioration reprend: il persiste quelques sensations lipothymiques brèves (mouches volantes) au lever brusque mais la vie sociale redevient normale.

Cependant l'hypotension orthostatique manométrique reste en moyenne sensiblement identique (-65 mm Hg pour la systolique, -25 mm Hg pour la diastolique).

- en raison d'une nouvelle syncope, l'escalade thérapeutique se poursuit avec pendant les cinq mois suivants, 750 mg de Larodopa (1,5 cp) et 15 mg de marplan (1,5 cp) en six prises diurnes couplées, puis, à partir d'avril 1977, 875 mg de Larodopa (1,75 cp) et 17,5 mg de marplan (1,75 cp) en sept prises couplées. L'état paraît alors stabilisé (19<sup>ème</sup> mois de traitement) sur le plan cardiovasculaire, le malade prévenant ses rares malaises orthostatiques en s'accroupissant immédiatement. L'hypotension orthostatique manométrique reste très marquée ( $\Delta$  syst = - 60 mm Hg,  $\Delta$  diast. = - 30 mm Hg) sans élévation franche des moyennes tensionnelles tant en décubitus qu'en station debout. Mais on note l'apparition après certaines prises médicamenteuses d'accès hypertensifs brefs, quelquefois considérables en décubitus (230/120 mm Hg) mais très bien supportés par le malade. Le syndrome parkinsonien reste peu évolutif avec seulement accentuation de l'akinésie et perte du ballant des bras à la marche. L'anhydrose hémicorporelle gauche et la dysautonomie génito-urinaire demeurent inchangées.

## VI. EN RESUME

Homme âgé de 57 ans en 1977 présentant un syndrome de Shy et Drager évoluant depuis quatre ans.

- . début par atteinte du système nerveux autonome avec:
  - à 53 ans hypotension orthostatique primitive, syncopale, majeure, asympathicotonique et d'aggravation progressive.
  - à 54 ans troubles urinaires mineurs et impuissance
  - à 55 ans anhydrose hémicorporelle gauche
- . dépistage systématique à 55 ans d'un syndrome parkinsonien surtout hypertonique et peu évolutif. Absence de troubles du sommeil cliniques et perturbations polygraphiques minimales.
- . atteinte de l'arc baro-réflexe prouvée par l'inadaptation hémodynamique posturale et la négativité du Valsalva. Négativité du test au froid indiquant une lésion des fibres efferentes sympathiques. Récepteur artériolaire répondant normalement à la noradrénaline exogène. Existence d'une bradycardie modérée sous Levophed suggérant un respect partiel des fibres réflexes afférentes, des centres et des fibres vagales éfférentes cardiaques.
- . Innervation sympathique oculaire intacte
- . Libération des catécholamines par les nerfs sympathiques diminuée et surtout non stimulable:
  - élimination urinaire quantitative des métanéphrines diminuée sur 24 heures, et débits urinaires d'adrénaline et de noradrénaline effondrés en décubitus.
  - sous insuline, augmentation très prédominante de l'adrénalinurie traduisant une réponse médullosurrénalienne normale au stimulus hypoglycémique.
  - taux plasmatiques en décubitus élevé pour l'adrénaline et bas pour la noradrénaline mais n'augmentant absolument pas après dix minutes d'orthostatisme.
- . pas de déficit enzymatique : activité dopamine bêta hydroxylase normale en position couchée et s'élevant debout.
- . système rénine-angiotensine-aldostérone fonctionnel:

- activité rénine plasmatique normale en décubitus sous régime normosodé et physiologiquement augmentée par les stimulations posturales hypoglycémiques et de déplétion sodée.

- aldostéronémie normale en décubitus sous régime normosodé et augmentée physiologiquement sous déplétion sodée et en orthostatisme.

. taux de renouvellement de l'HVA et du 5 HIAA dans le LCR normaux malgré le syndrome parkinsonien clinique.

. perte partielle de l'autorégulation cérébrale avec syncopes fréquentes, perturbations EEG contemporaines des changements positionnels. Cependant variations tensionnelles amoindries dans le système de la carotide interne (TACR)

. amélioration au moins fonctionnelle sous association IMAO-L Dopa bien supportée depuis 15 mois.



#### CHAPITRE IV

---

#### RESULTATS



## I RESULTATS DE L'ETUDE DES REFLEXES CIRCULATOIRES

### A.- RESULTAT DES EPREUVES EXPLORANT L'ENSEMBLE DE L'ARC REFLEXE BARORECEPTEUR.

#### 1°- L'EPREUVE D'ORTHOSTATISME

a été réalisée chez les 8 malades (tableau IV)

##### a) l'effondrement tensionnel

- est en moyenne de 58,3 mmHg pour la systolique et de 30,2 mmHg pour la diastolique.

- exprimé en pourcentage de la pression de décubitus, il prédomine sur la systolique chez 5 malades (1-3-4-6-7), sur la diastolique chez 1 malade (5) et est équilibré dans un cas (2).

##### b) l'accélération de la fréquence cardiaque

- est en moyenne de 15,3 battements par minute

- exprimée en pourcentage du pouls de décubitus et comparée au résultat obtenu chez 12 témoins (SASSARD et COLL. 155 ) elle apparaît :

. inférieure à l'augmentation physiologique de 26% chez 5 malades (accélération de 10% dans les cas 3-4-5 et de 20% dans les cas 1-8)

. supérieure à l'augmentation physiologique chez 3 malades (accélération de 35% dans les cas 2-6-7)

c) d'après le diagramme variation de fréquence cardiaque / variation de pression artérielle systolique (THULESUS 182-183 ), la réaction à l'orthostatisme apparaît : (DIAGRAMME n° 2)

-ASYMPATHICOTONIQUE chez 5 malades (1-3-4-5-8) avec une chute tensionnelle profonde sans accélération appréciable du rythme cardiaque (inférieure ou égale à 10 pulsations par minute dans les cas 3-4-5) ou avec accélération modérée (comprise entre 10 et 15 par minute dans les cas 1 et 8)

- SYMPATHICOTONIQUE LEGERE chez 3 malades (2-6-7) ayant une accélération de la fréquence cardiaque supérieure à 15 par minute mais une baisse tensionnelle systolique et surtout diastolique dépassant les limites fixées par l'auteur.

#### 2°- LA MANOEUVRE DE VALSALVA

a été pratiquée chez les 8 malades (tableau V). En l'absence

| TABLEAU N° IV<br>EPEUVE<br>D'ORTHOSTATISME : | PRESSION ARTERIELLE |                  |            |      |             | FREQUENCE CARDIAQUE |                   |                  |                  |
|----------------------------------------------|---------------------|------------------|------------|------|-------------|---------------------|-------------------|------------------|------------------|
|                                              | PA DECUBITUS        | PA ORTHOSTATISME | Δ PA SYST. |      | Δ PA DIAST. |                     | DECUBITUS         | ORTHOSTAT.       | Δ                |
|                                              | mmHg                | mmHg             | mmHg       | %    | mmHg        | %                   | /mn <sup>-1</sup> | mn <sup>-1</sup> | mn <sup>-1</sup> |
| VALEURS NORMALES<br>12 TEMOINS               | 113/72              | 125/89           | + 12       |      | + 17        |                     | 75                | 95               | + 20 + 26        |
| VALEURS MOYENNES<br>8 MALADES                |                     |                  | - 58,3     |      | - 30,2      |                     |                   |                  | + 15,3           |
| OBSERVATION N° 1                             | 125/75              | 75/55            | - 50       | - 40 | - 20        | - 27                | 83                | 99               | + 16 + 19        |
| OBSERVATION N° 2                             | 125/70              | 80/45            | - 45       | - 36 | - 25        | - 36                | 56                | 76               | + 20 + 35        |
| OBSERVATION N° 3                             | 108/64              | 52/38            | - 56       | - 52 | - 26        | - 41                | 72                | 78               | + 6 + 8          |
| OBSERVATION N° 4                             | 135/75              | 80/50            | - 55       | - 41 | - 25        | - 34                | 95                | 105              | + 10 + 10        |
| OBSERVATION N° 5                             | 120/80              | 50/20            | - 70       | - 59 | - 60        | - 75                | 92                | 102              | + 10 + 10        |
| OBSERVATION N° 6                             | 125/70              | 55/40            | - 70       | - 56 | - 30        | - 43                | 68                | 92               | + 24 + 35        |
| OBSERVATION N° 7                             | 130/75              | 75/50            | - 55       | - 43 | - 25        | - 34                | 64                | 85               | + 21 + 32        |
| OBSERVATION N° 8                             | 125/ ?              | 60/ ?            | - 65       | - 52 | -           | -                   | 69                | 84               | + 15 + 21        |

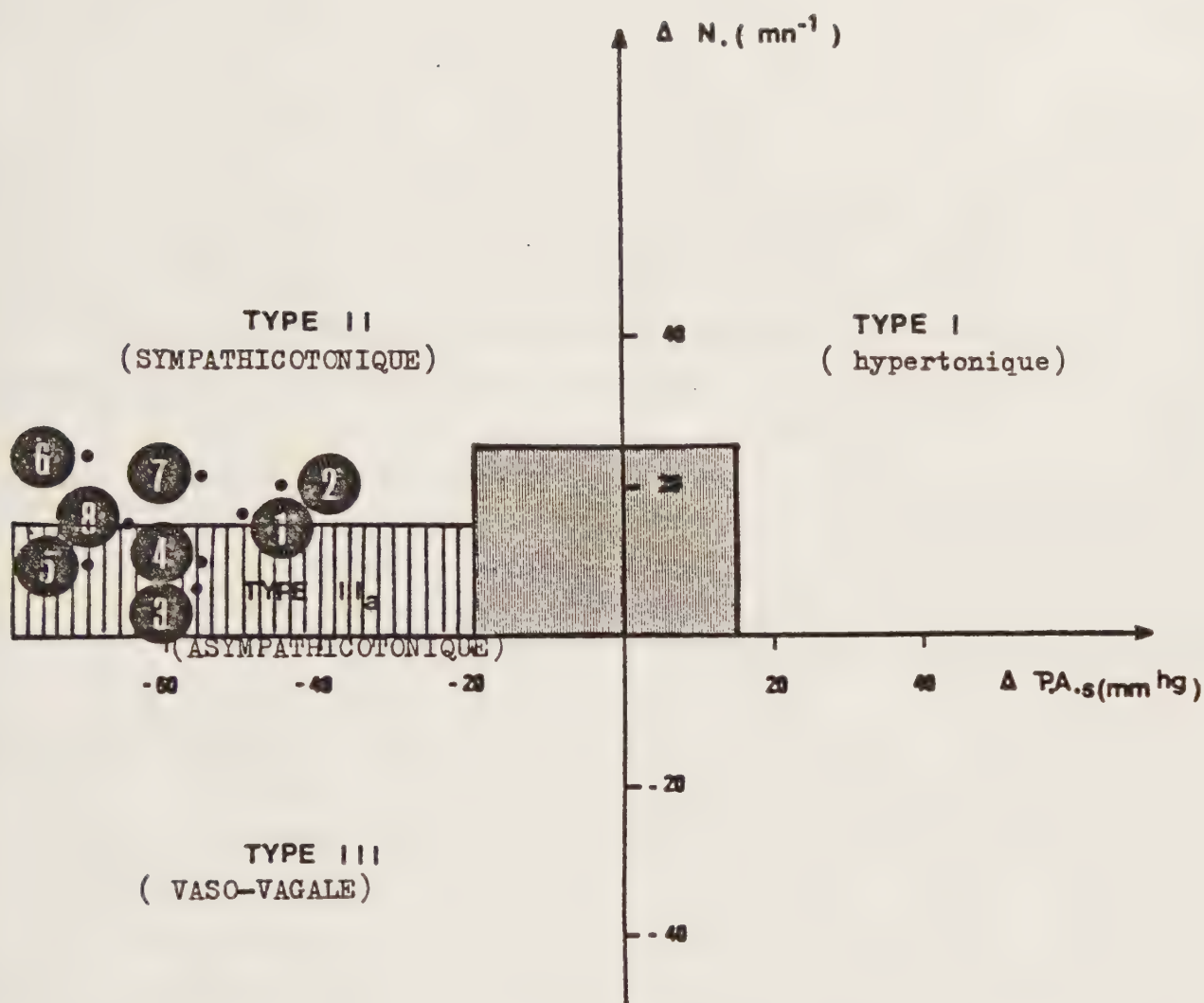


DIAGRAMME N° 2

Réactivité orthostatique des huit malades exprimée selon les variations de fréquence cardiaque et de pression artérielle systolique (d'après THULESIUS 182)

Surface grisée (sujets normaux)

Type I (hypertonique) ; Type II (sympathicotonique) ;  
Type IIq (asympathicotonique) ; Type III (vasovagale)

d'enregistrement intraartériel les résultats sont très approximatifs et seuls peuvent être grossièrement interprétées les modifications des paramètres cardio-vasculaires survenues pendant les phases les plus longues de l'épreuve, II et III d'une part, V d'autre part.

a) l'augmentation de la fréquence en phase III <sup>cardiaque</sup> permettrait d'après BANNISTER <sup>(9)</sup> d'apprécier la réponse cardio-accélétratrice due au relachement du tonus vagal. Si l'on adopte la classification proposée, la réponse apparaît anormale dans les 6 cas étudiés (1 et 6 exceptés) avec une accélération nulle (0 à 5 pulsations par minute) chez 4 malades (2-3-5-7) et insignifiante (6 à 10 par minute) chez 2 malades (4-8)

b) en phase V, l'épreuve est anormale chez les 8 malades.

- le rebond hypertensif systolique (OVERSHOOT), témoin de l'activité sympathique vasoconstrictrice, est

- très faible dans 2 cas (1-7)
- nul dans 1 cas (2)

- et remplacé par une baisse tensionnelle paradoxale dans les 3 autres cas étudiés (4-5-6)

- la bradycardie réflexe secondaire est très faible dans 1 cas (1), nulle dans 2 cas (3-5) et remplacée par une tachycardie paradoxale dans les 4 autres cas étudiés (2-6-7-8)

- D'après le Diagramme(n° 3) pourcentage d'augmentation de la P.A. Diastolique/pourcentage de diminution de la fréquence cardiaque en phase V (APPENZELLER et GOSS 1971 (4) ), réalisable pour 5 malades (3-4-8 exceptés), la réponse à la manoeuvre de VALSALVA apparaît très insuffisante dans 2 cas (1 et 5) et paradoxale dans 3 cas (2-6-7)

TABLEAU N° V

EPREUVE DE

VALSALVA

VARIATION DE LA  
PRESSION ARTERIELLE  
ET DE LA FREQUENCE  
CARDIAQUE

## PRESSION ARTERIELLE

## FREQUENCE CARDIAQUE

|                  | PRESSION ARTERIELLE |             |      |         |             |            | FREQUENCE CARDIAQUE |        |           |         |       |         |
|------------------|---------------------|-------------|------|---------|-------------|------------|---------------------|--------|-----------|---------|-------|---------|
|                  | DEPART              | PHASE II    |      |         | PHASE V     |            |                     | DEPART | PHASE III |         |       | PHASE V |
|                  | PA                  | PA          | Δ PA | PA SYST | PA          | Δ PA SYST. | Δ PA DIAST          | POULS  | POULS     | Δ POULS | POULS | Δ POULS |
|                  | mmHg                | mmHg        | mmHg | mmHg    | mmHg        | mmHg       | mmHg %              | mn -1  | mn -1     | mn -1   | mn -1 | mn -1 % |
| VALEURS NORMALES | 145                 | 110         |      | - 35    | 175         | + 30       | -                   |        | > + 20    |         |       |         |
| OBSERVATION N° 1 | 140/90              |             |      |         | 150/<br>100 | + 10       | + 10                | 100    |           |         | 98    | -2      |
| OBSERVATION N° 2 | 150/100             | 150/<br>100 |      | 0       | 150/<br>100 | 0          | 0                   | 80     | 84        | +4      | 89    | +9 +11  |
| OBSERVATION N° 3 |                     |             |      |         |             |            |                     | 80     | 80        | 0       | 80    |         |
| OBSERVATION N° 4 | 140/80              |             |      |         | 110/<br>60  | -30        |                     | 98     | 105       | +7      |       |         |
| OBSERVATION N° 5 | 125/80              |             |      |         | 120/<br>80  | - 5        | 0                   | 110    | 110       | 0       | 110   | 0 0     |
| OBSERVATION N° 6 | 110/65              |             |      |         | 85/<br>55   | -25        | -10                 | 54     |           |         | 77    | +23 +42 |
| OBSERVATION N° 7 | 130/75              | 130/<br>75  |      | 0       | 140/<br>85  | +10        | +10                 | 67     | 65        | -2      | 75    | + 8 +12 |
| OBSERVATION N° 8 |                     |             |      |         |             |            |                     | 69     | 75        | +6      | 70    |         |

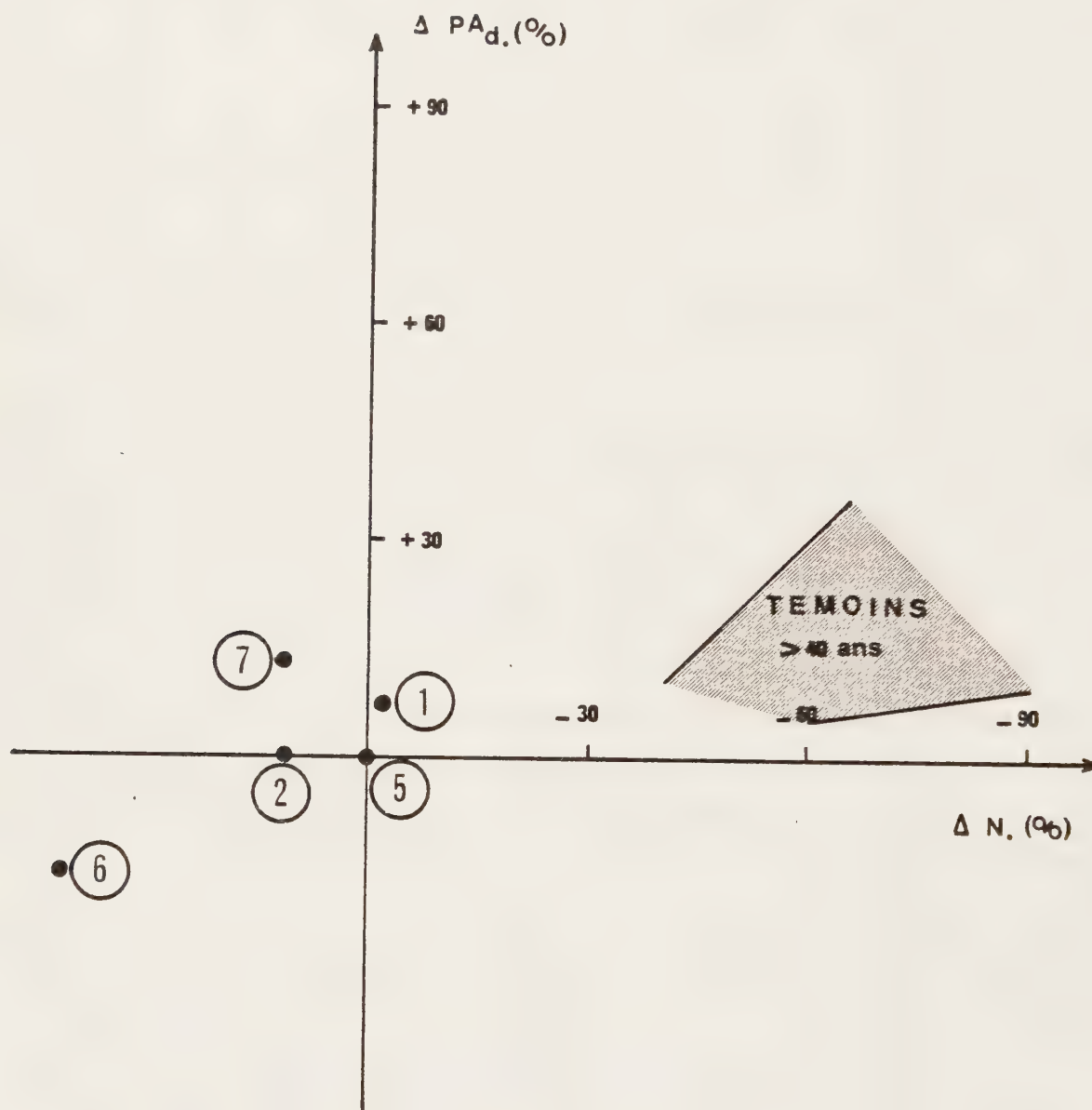


DIAGRAMME N°3

pourcentage de variation de fréquence cardiaque et de pression artérielle diastolique en phase V du Valsalva.

- obs. I, II, V, VI, VII ( d'après APPENZELLER et GOSS 4)

## B.- RESULTAT DE L'EPREUVE D'HYPERVENTILATION EXPLORANT LA REACTIVITE DU CENTRE VASOMOTEUR

Chez le seul malade exploré (6), la réponse est paradoxale avec élévation pressinnelle systolique de 5 mm Hg sans variation de la diastolique.

## C.- RESULTATS DES EPREUVES EXPLORANT LES VOIES SYMPATHIQUES EFFERENTES

### 1) A DESTINEE ARTERIOLAIRE ( TABLEAU N° VI)

- a) Le test au froid, pratiqué chez sept malades(n°3 excepté)
  - est négatif dans 5 cas(1-2-4-7-8) (dont 2 (2-4) présentant une baisse tensionnelle paradoxale).
  - et est positif dans deux cas (5-6).
- b) Les tests au calcul mental et au bruit subit, pratiqués chez deux malades(4-6) sont négatifs dans les deux cas.

### 2) A DESTINEE VEINEUSE

Le reflexe veinoconstricteur par inspiration profonde est très diminué chez les deux malades testés(1-2) ayant respectivement une augmentation de la pression veineuse de 3,5 et 1 cm H<sub>2</sub>O.

## D.- RESULTAT DES EPREUVES EXPLORANT LE SYSTEME PARASYMPATHIQUE ( TABLEAU N° VII)

- 1) Le réflexe oculo-cardiaque a été testé chez six malades (3-8 exceptés). La réponse est nulle ou insignifiante dans quatre cas(2-4-5-6) et à la limite inférieure de la normale dans deux cas (1-7).
- 2) La compression sino-carotidienne a été réalisée chez sept malades (8 excepté). Elle est sans effet dans quatre cas(2-3-5-7) La bradycardie est physiologique dans deux cas(4-6) et exagérée dans un cas (1).
- 3) L'injection intra-veineuse d'ATROPINE a été faite chez six malades à la dose de 0,5 mg( 0,01 mg/kg) dans deux cas(4-6) et de 1 mg (0,02 mg/kg) dans les quatre autres cas(1-2-5-7).
  - . la réponse est nulle ou insignifiante chez 5 malades(1-2-4-5-7)
  - . la tachycardie est physiologique chez un seul malade (6)
  - . l'accélération moyenne maximale est très faible (+7,16 batt/mn).

[illegible]

| COMPRESSION OCULAIRE |                                                                                                                        |                      |                    | COMPRESSION SYNO-CAROTIDIENNE |                            |                               |                    |                     |          |                            |                            |                    |                            | ATROPINE IV        |                |             |   |  |  |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|----------|----------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|----------------|-------------|---|--|--|
| TABLEAU N° VII       | EPREUVES<br>EXPLORANT<br>LE SYSTEME<br>PARASYMPATHIQUE<br>VARIATION DU<br>POULS ET/ OU<br>DE LA FREQUENCE<br>CARDIAQUE | COMPRESSION OCULAIRE |                    |                               |                            | COMPRESSION SYNO-CAROTIDIENNE |                    |                     |          |                            |                            |                    |                            |                    |                | ATROPINE IV |   |  |  |
|                      |                                                                                                                        | RESULTAT             | Δf <sub>mn-1</sub> | f <sub>APRES</sub><br>mn-1    | f <sub>AVANT</sub><br>mn-1 | RESULTAT                      | Δ PA SYST.<br>mmHg | Δ PA DIAST.<br>mmHg | RESULTAT | f <sub>AVANT</sub><br>mn-1 | 0,01 mg/<br>Kg             |                    | 0,02 mg/<br>Kg             |                    | RESULTAT       |             |   |  |  |
|                      |                                                                                                                        |                      |                    |                               |                            |                               |                    |                     |          |                            | f <sub>APRES</sub><br>mn-1 | Δf <sub>mn-1</sub> | f <sub>APRES</sub><br>mn-1 | Δf <sub>mn-1</sub> |                |             |   |  |  |
| VALEURS NORMALES     |                                                                                                                        |                      | -6<br>à<br>-12     |                               |                            |                               | -5<br>à<br>-20     | -5<br>à<br>-20      |          |                            | 78<br>+<br>2,1             | 93<br>+<br>5       | 15<br>+<br>5,4             | 113<br>+<br>7      | 35<br>+<br>5,4 |             |   |  |  |
| OBSERVATION N° 1     |                                                                                                                        | 105                  | 99                 | -6                            | 102                        | 80                            | -22                | 170/90              | 145/90   | -25                        | 0                          | +                  | 87                         |                    | 91             | + 4         | - |  |  |
| OBSERVATION N° 2     |                                                                                                                        | 79                   | 79                 | 0                             | 79                         | 79                            | 0                  | 145/100             | 145/100  | 0                          | 0                          | -                  | 77                         |                    | 89             | +12         | - |  |  |
| OBSERVATION N° 3     |                                                                                                                        | -                    | -                  | -                             | 79                         | 79                            | 0                  | -                   | -        | -                          | -                          | -                  | -                          | -                  | -              | -           | - |  |  |
| OBSERVATION N° 4     |                                                                                                                        | 98                   | 95                 | -3                            | 102                        | 96                            | -6                 | -                   | -        | -                          | -                          | +                  | 100                        | 98                 | -2             |             | - |  |  |
| OBSERVATION N° 5     |                                                                                                                        | 100                  | 100                | 0                             | 105                        | 105                           | 0                  | 125/80              | 125/80   | 0                          | 0                          | -                  | 90                         |                    | 98             | + 8         | - |  |  |
| OBSERVATION N° 6     |                                                                                                                        | 62                   | 58                 | -4                            | 68                         | 59                            | -9                 | -                   | -        | -                          | -                          | +                  | 53                         | 66                 | +13            |             | + |  |  |
| OBSERVATION N° 7     |                                                                                                                        | 59                   | 53                 | -6                            | 65                         | 61                            | -4                 | 135/60              | 135/60   | 0                          | 0                          | -                  | 65                         |                    | 73             | + 8         | - |  |  |
| OBSERVATION N° 8     |                                                                                                                        | -                    | -                  | -                             | -                          | -                             | -                  | -                   | -        | -                          | -                          | -                  | -                          | -                  | -              | -           | - |  |  |

## E.- RESULTAT DE LA PERFUSION DE NORADRENALINE (TABLEAU N° VIII)

Le TEST AU LEVOPHED a été pratiqué chez sept malades (6 excepté)

1) La tolérance subjective est mauvaise chez deux malades (1-5) avec céphalées et oppression thoracique; la survenue d'une hyperexcitabilité ventriculaire dans deux cas (1-7) fait interrompre la perfusion.

2) L'augmentation tensionnelle en décubitus  
 . est en moyenne de 82,8 mm Hg pour la systolique et de 51,6 mm Hg pour la diastolique  
 . exprimée en pourcentage de la pression initiale,

- elle prédomine sur la systolique dans quatre cas (1-4-5-7) et sur la diastolique dans deux cas (2-8)

- elle permet d'apprécier grossièrement la réactivité à la noradrenaline, deux malades (1-2) présentant une hypersensibilité (élévation tensionnelle moyenne de 86,5% pour la systolique et de 94% pour la diastolique) et les cinq autres (3-4-5-7-8) une sensibilité normale (54,4 et 48,25% respectivement).

3) La bradycardie réflexe en décubitus  
 . est en moyenne insignifiante (- 4 battements par minute)  
 . exprimé en pourcentage de la fréquence cardiaque de départ, le ralentissement apparaît :

- appréciable, compris entre 16 et 20% dans deux cas (7-8)  
 - insignifiant, compris entre 3 et 8% dans trois cas (3-4-5)  
 - et remplacé par une tachycardie paradoxale dans deux cas (1-2).

4) Lors de l'épreuve d'orthostatisme pratiquée au cours du test chez trois malades (3-5-8) on observe :

- une augmentation plus intense de la systolique permettant d'annuler la chute tensionnelle orthostatique (+272% dans le cas 3 et +133% dans le cas 8).  
 - une bradycardie réflexe insignifiante (- 10,5% et -9% respectivement).

| TABLEAU N° VIII<br>TEST AU<br>LEVOPHED                                    |   |   | TOLERANCE |        | MODIFICATIONS PRESSIONNELLES<br>EN DECUBITUS |                    |                |       |                 |      | MODIFICATION DE FREQUENCE CARDIAQUE<br>EN DECUBITUS |                 |           |       |          |
|---------------------------------------------------------------------------|---|---|-----------|--------|----------------------------------------------|--------------------|----------------|-------|-----------------|------|-----------------------------------------------------|-----------------|-----------|-------|----------|
| VARIATION DE LA<br>PRESSION ARTERIELLE<br>ET DE LA FREQUENCE<br>CARDIAQUE |   |   | CLINIQUE  | E.C.G. | PA DEPART<br>mmHg                            | PA MAXIMUM<br>mmHg | Δ MAX PA SYST. |       | Δ MAX PA DIAST. |      | DEPART<br>mmHg                                      | MINIMUM<br>mmHg | Δ MAXIMUM |       | RESULTAT |
|                                                                           |   |   |           |        |                                              |                    | mmHg           | %     | mmHg            | %    |                                                     |                 | mm-1      | %     |          |
| VALEURS MOYENNES<br>(7 Malades)                                           |   |   |           |        |                                              |                    | + 82,8         |       | +51,6           |      |                                                     |                 | - 4       |       |          |
| OBSERVATION N° 1                                                          | - | - |           |        | 125/80                                       | 250/150            | + 125          | + 100 | +70             | + 88 | 69                                                  | 80              | + 11      | + 16  | -        |
| OBSERVATION N° 2                                                          | + | + |           |        | 130/80                                       | 225/160            | + 95           | + 73  | +80             | +100 | 66                                                  | 67              | + 1       | + 1,5 | -        |
| OBSERVATION N° 3                                                          | + | + |           |        | 120/?                                        | 190/?              | + 70           | + 58  | -               | -    | 68                                                  | 65              | - 3       | - 4,5 | -        |
| OBSERVATION N° 4                                                          | + | + |           |        | 150/70                                       | 230/100            | + 80           | + 53  | +30             | + 43 | 98                                                  | 95              | - 3       | - 3,3 | -        |
| OBSERVATION N° 5                                                          | - | + |           |        | 130/90                                       | 200/130            | + 70           | + 53  | +40             | + 44 | 101                                                 | 93              | - 8       | - 8   | -        |
| OBSERVATION N° 6                                                          | - | - |           |        | -                                            | -                  | -              | -     | -               | -    | -                                                   | -               | -         | -     | -        |
| OBSERVATION N° 7                                                          | + | - |           |        | 145/90                                       | 220/130            | + 75           | + 52  | +40             | + 44 | 63                                                  | 53              | -10       | -16   | +        |
| OBSERVATION N° 8                                                          | + | + |           |        | 115/80                                       | 180/130            | + 65           | + 56  | +50             | + 62 | 80                                                  | 64              | -16       | -20   | +        |

## F.- EN RESUME

Les réflexes circulatoires ont été étudiés chez les 8 malades

### 1) L'ATTEINTE DE L'ARC REFLEXE se traduit par :

- une chute tensionnelle orthostatique majeure, atteignant en moyenne 58,3 mm Hg pour la systolique et 30,2 mm Hg pour la diastolique, empêchant le lever dans deux cas (3-4).
- une absence de rebond hypertensif en phase V de la manoeuvre de VALSALVA dans tous les cas étudiés (1-2-4-5-6-7).

### 2) L'ATTEINTE DES CENTRES ET VOIES SYMPATHIQUES INTERESSE :

- le centre vasomoteur bulbaire dans le seul cas étudié (6)
- les fibres sympathiques efferentes à destinée artériolaire dans cinq des cas étudiés (1-2-4-7-8), le test au froid étant normal dans deux cas (5-6).
- les fibres sympathiques efferentes à destinée veineuse dans les deux cas étudiés (1-2).
- la sensibilité des récepteurs artériolaires à la noradrenaline exogène est normale dans cinq des cas étudiés (3-4-5-7-8) et exagérée dans deux (1-2).

### 3) L'ATTEINTE DU SYSTEME PARASYMPATHIQUE

a) permet d'opposer selon son intensité deux groupes de malades :

- les hypotendus "asympathicotoniques" (cinq cas : 1-3-4-5-8) présentant une tachycardie moyenne de 85/mn en décubitus s'accéléralant de moins de 15 battements par minute en orthostatisme.

- les hypotendus " légèrement sympathicotoniques" (trois cas : 2-6-7) présentant une fréquence cardiaque moindre en décubitus (67/mn) s'accéléralant de plus de 15 battements par minute en station debout.

b) se traduit par :

- une absence de réponse tachycardique appropriée en phase III de la manoeuvre de Valsalva dans tous les cas étudiés, asympathicotoniques (3-4-5-8) ou sympathicotoniques (2-7).

- une absence de réponse à la compression oculaire dans quatre des cas explorés (4-5) et (2-6) et une bradycardie physiologique dans deux (1 et 7), la proportion étant identique dans chacun des deux groupes.

une absence de réponse à la compression sino-carotidienne dans quatre des cas étudiés, chez la moitié des asympathicotoniques (3-5) et les 2/3 des sympathicotoniques (2-7), la réponse étant normale dans trois cas (1-4 et 6).

- un test à l'atropine négatif dans cinq des cas explorés, chez tous les asympathicotoniques (1-4-5) et les 2/3 des sympathicotoniques (2-7), la tachycardie étant physiologique dans un cas (6 sympathicotonique).

- une bradycardie réflexe sous Levophed absente dans cinq des cas étudiés, chez les 3/4 des asympathicotoniques (1-3-4-5) et la moitié des sympathicotoniques (2) et faible dans deux cas (7 et 8).

## II RESULTATS DE L'ETUDE DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

### A.- RESULTATS DE L'ETUDE DES CATECHOLAMINES

#### I. DOSAGES STATIQUES

a) L'ELIMINATION URINAIRE JOURNALIERE (TABLEAU N° X) a été étudiée chez sept malades (7 excepté) mais de façon parfois incomplète et souvent non répétitive.

. l'élimination de l'acide vanylmandélique, reflet du pool de noradrenaline des terminaisons sympathiques, est normale chez les six patients chez lesquels il a été dosé (1-2-3-5-6-8) et en moyenne.

. l'élimination des catécholamines totales (libre + conjuguée), étudiée chez cinq malades (1-3-4-5-6) est :

- pour l'adrenaline légèrement augmentée dans l'observation 1, normale dans les quatre autres et en moyenne.

- pour la noradrenaline élevée chez deux malades (1-6) normale chez les trois autres et en moyenne

. l'élimination des catécholamines libres (A + NA), dosée chez trois malades (2-4-8) est normale individuellement et en moyenne.

| TABLEAU N° X                  | V.M.A.<br>mg/24h | CATECHOLAMINES<br>LIBRES<br>(A+NA)<br>mcg/24h | ADRENALINE<br>TOTALE<br>(Libre + C)<br>mcg/24h | NORADRENALINE<br>TOTALE<br>Libre et Co.<br>mcg/24h | METADRENALINE<br>mcg/24 h | NORMETA-<br>DRENALINE<br>mcg/24h | METANEPHRINE<br>mcg/24h | H.V.A.<br>mg/24h | M.H.P.G.<br>mg/24h |
|-------------------------------|------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------|------------------|--------------------|
| VALEURS NORMALES<br>(± S E M) | 6,8 ± 4,2        | <50                                           | 16 ± 3,4                                       | 83 ± 10                                            | 157 ± 20                  | 167 ± 19                         | 604 ± 172               | 4 ± 1            | 0,93 ± 0,27        |
| VALEURS MOYENNES<br>(± S E M) | 5,0 ± 0,62       | 42,7 ± 11,9                                   | 23,3 ± 5,65                                    | 126,4 ± 10,6                                       | 174,5 ± 42,1              | 115,4 ± 23,2                     | 275 ± 60,59             | 2,2              | 0,59 ± 0,31        |
| OBSERVATION N° 1              | 6,8              | -                                             | 55                                             | 214                                                | 369                       | 188                              | -                       | 0                | 1,29               |
| OBSERVATION N° 2              | 3,1              | 41                                            | -                                              | -                                                  | -                         | -                                | -                       | -                | 0,31               |
| OBSERVATION N° 3              | 12               | -                                             | 12                                             | 47                                                 | 78                        | 53                               | 71                      | 4,4              | -                  |
| OBSERVATION N° 4              | -                | 22                                            | 26                                             | 127                                                | 170                       | 153                              | -                       | -                | -                  |
| OBSERVATION N° 5              | 4,2              | -                                             | 17                                             | 102                                                | 191                       | 158                              | -                       | -                | 0,40               |
| OBSERVATION N° 6              | 3,6              | -                                             | 22                                             | 288                                                | -                         | -                                | -                       | -                | -                  |
| OBSERVATION N° 7              | -                | -                                             | -                                              | -                                                  | -                         | -                                | -                       | -                | 0,37               |
| OBSERVATION N° 8              | 5,8              | 21,6                                          | -                                              | -                                                  | -                         | -                                | 275                     | -                | -                  |

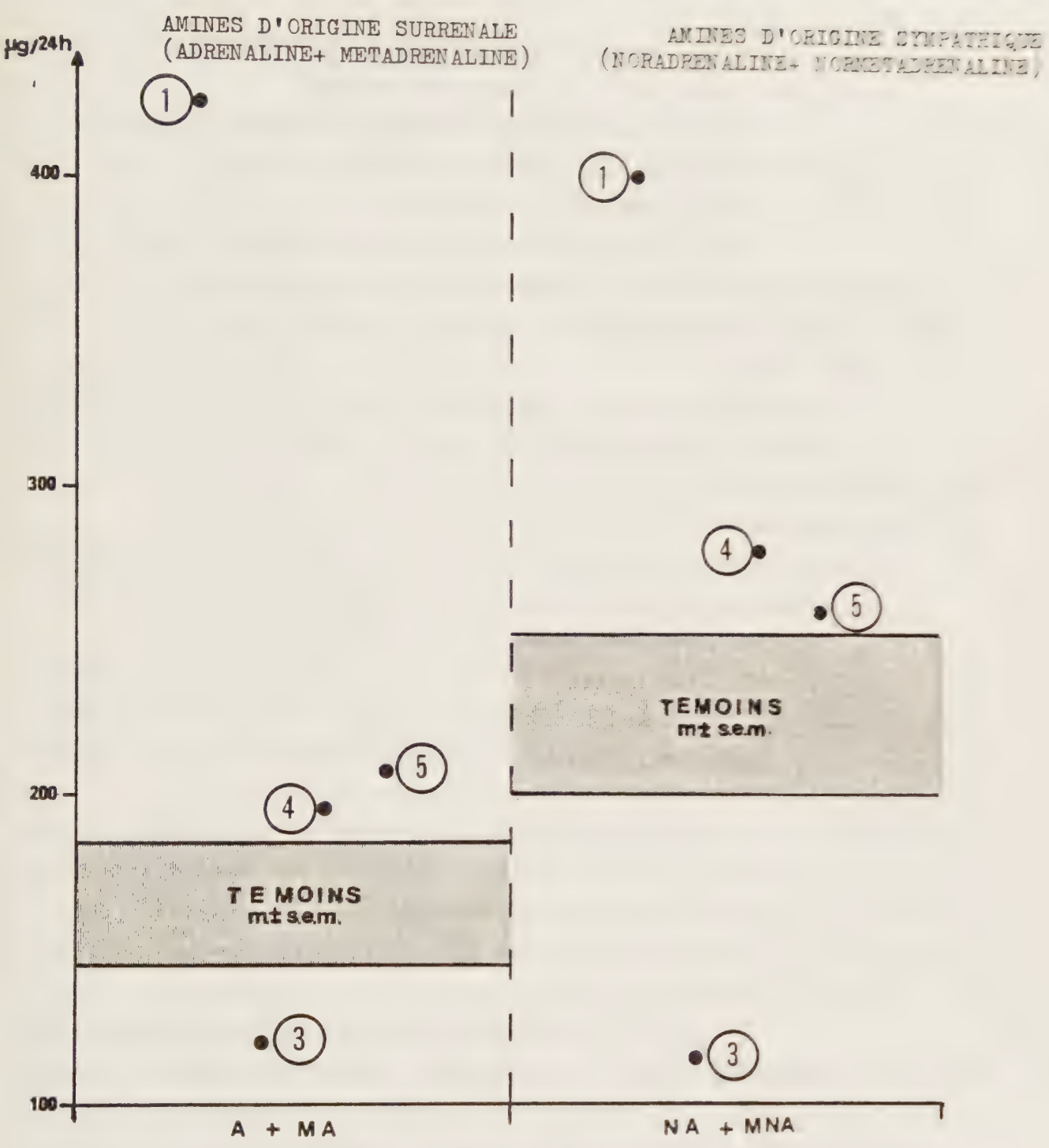


DIAGRAMME N°4

Elimination urinaire journalière des catecholamines d'origine surrenalienne( Adrenaline (A) et Metadrenaline (MA) et d'origine sympathique (Noradrenaline (NA) et Normetadrenaline (MNA) ).

OBS. I, III, IV, V.

. l'étude des dérivés méthoxylés a été réalisée chez cinq malades (1-3-4-5-8):

seule l'élimination globale des metanephrines a été dosée chez le malade 8 ; elle est abaissée.

- l'élimination de la metadrenaline est légèrement augmentée chez le malade 1. Elle est normale chez les trois autres patients étudiés et en moyenne.

- la normetadrenaline est abaissée chez le malade 3. Elle est normale chez les trois autres et en moyenne.

. l'acide homovanilique est indosable chez le malade 1 mais est normal chez le 3.

. le methoxyhydroxyphenylglycol dosé chez quatre malades(1-2-5-7) est effondré individuellement dans trois cas(2-5-7)et est normal dans un cas (1).

#### En conclusion

- l'élimination urinaire journalière des catécholamines d'origine exclusivement périphérique est d'interprétation difficile:

. individuellement elle est très variable :

- diminution des metanephrines chez le seul malade étudié (8) , de la normétadrenaline dans un des quatre cas étudiés (3) , de l'acide homovanilique dans un des deux cas étudiés (1).

- augmentation de la métadrenaline dans un des quatre cas étudiés (1), de l'adrenaline dans un des cinq cas étudiés (1), de la noradrenaline dans deux des cinq cas étudiés (1-6).

. en moyenne elle n'est pas significativement différente de celle des sujets normaux.

. enfin le regroupement des métabolites(DIAGRAMME N°4) en composés d'origine surrénalienne( Adrenaline + Metadrenaline  $N=165 \pm 20 \mu\text{g}/24\text{h}$  (SEM)) et sympathique ( Noradrenaline+Normetadrenaline ;  $N=227 \pm 26 \mu\text{g}/24\text{h}$  (SEM)) réalisable chez quatre malades montre des variations individuelles parallèles dans chacun des deux compartiments: élimination légèrement abaissée dans un cas (3), subnormale dans deux cas(4-5), augmentée dans un cas(1).

- l'élimination urinaire journalière du Metoxy-hydroxy-phenylglycol (MHPG) provenant de la dégradation des catécholamines d'une part cérébrales et d'autre part périphériques ( contribution relative des deux compartiments inconnue) est normale dans

un seul cas(1) et effondrée dans trois cas(2-5-7); la moyenne chez ces trois derniers malades ( $0,36 \pm 0,003$ ) est très significativement plus basse que celle des sujets normaux ( $p < 0,0001$ )

#### b) DOSAGES DE L'ADRENALINE ET DE LA NORADRENALINE EN DECUBITUS

##### . LES DEBITS URINAIRES EN DECUBITUS (TABLEAU N°XI)

ont été mesurés chez les huit malades avant les épreuves de stimulation posturale et/ou d'hypoglycémie

- le débit urinaire d'adrenaline est en moyenne élevé chez les femmes et normal chez les hommes. Individuellement il apparaît normal dans deux cas (3-6)

élevé dans trois cas (1-4-5)

diminué dans trois cas (2-7-8 surtout)

- le débit urinaire de noradrenaline est en moyenne élevé chez les femmes et à la limite inférieure de la normale chez les hommes. Individuellement il est

normal dans un cas (1)

augmenté dans quatre cas ((3-4-6-5 surtout)

diminué dans trois cas (2-7-8).

##### . LES TAUX PLASMATIQUES EN DECUBITUS (TABLEAU XII)

ont été mesurés chez trois malades (3-4-8).

- l'adrenalinémie est en moyenne légèrement élevée. Elle est à la limite supérieure de la normale dans deux cas (3-4) et franchement augmentée dans un cas (8).

- la noradrenalinémie est légèrement abaissée chez les deux malades masculins(3-8) et à la limite supérieure de la normale chez la patiente n°4.

##### . EN CONCLUSION

en décubitus les débits urinaires et/ou les taux plasmatiques

- d'ADRENALINE sont

augmentés dans 4 cas(dans les urines pour les 1-5; dans le sang et les urines pour les 3-4)

légèrement diminués dans 2 cas (2-7)

normaux dans un cas (6)

divergents dans un cas(8 avec un taux plasmatique élevé et un débit urinaire effondré.

- de NORADRENALINE sont

augmentés dans 3 cas (4 parallèlement; 5-6)

diminués dans 3 cas (2-7; 8 parallèlement)

| TABLEAU N° XI<br>DEBIT URINAIRE DES<br>CATECHOLAMINES<br>EN DECUBITUS | DEBIT URINAIRE D'ADRENALINE<br>EN DECUBITUS  |                 | DEBIT URINAIRE DE NORADRENALINE<br>EN DECUBITUS |                    |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                       | ng/minute                                    | ng/mg créat.    | ng/mm                                           | ng/mg créat.       |
| HOMMES                                                                | VALEURS NORMALES<br>( $\pm$ SEM)             | 42 $\pm$ 5<br>9 | 27 $\pm$ 5                                      | 203 $\pm$ 36<br>24 |
|                                                                       | VALEURS MOYENNES<br>( $\pm$ SEM) (5 malades) | 23,5 $\pm$ 9,25 | 23,46 $\pm$ 8,45                                | 92,2 $\pm$ 16,87   |
|                                                                       | OBSERVATION N° 1                             | 42<br>77        | 66<br>42                                        | 79<br>173          |
|                                                                       | OBSERVATION N° 2                             | 22<br>23        | 17<br>17                                        | 83<br>150          |
|                                                                       | OBSERVATION N° 3                             | 13,6            | 25                                              | 116                |
|                                                                       | OBSERVATION N° 7                             | 11<br>13        | 23<br>16                                        | 30<br>63           |
|                                                                       | OBSERVATION N° 8                             | 9,9             | 2,8                                             | 56                 |
|                                                                       | VALEURS NORMALES<br>( $\pm$ SEM)             | 17 $\pm$ 3      | 17,4 $\pm$ 2,5                                  | 88 $\pm$ 10        |
| FEMMES                                                                | VALEURS MOYENNES<br>( $\pm$ SEM) (3 malades) | 23,5 $\pm$ 3,61 | 45,6 $\pm$ 12,73                                | 97 $\pm$ 26,2      |
|                                                                       | OBSERVATION N° 4                             | 23              | 63                                              | 45                 |
|                                                                       | OBSERVATION N° 5                             | 30              | 53                                              | 129                |
|                                                                       | OBSERVATION N° 6                             | 30<br>5         | 33<br>8,6                                       | 208<br>26          |
|                                                                       |                                              |                 |                                                 | 230<br>45,9        |

| TABLEAU N° XII                             |                          | ADRENALINE PLASMATIQUE |  |               |  | NORADRENALINE PLASMATIQUE |  |               |  | VARIATIONS CARDIO-VASCULAIRES |  |             |  |                  |  |
|--------------------------------------------|--------------------------|------------------------|--|---------------|--|---------------------------|--|---------------|--|-------------------------------|--|-------------|--|------------------|--|
| EPREUVE DE STIMULATION POSTURALE           |                          | DECUBITUS              |  | ORTHOSTATISME |  | DECUBITUS                 |  | ORTHOSTATISME |  | Δ PA SYST.                    |  | Δ PA DIASP. |  | Δ POULS.         |  |
| VARIATIONS DES CATECHOLAMINES PLASMATIQUES |                          | pg/ml                  |  | pg/ml         |  | Δ %                       |  | pg/ml         |  | pg/ml                         |  | mmHg        |  | mm <sup>-1</sup> |  |
| HOMMES                                     | VALEURS NORMALES (+ SEM) | 47 + 9                 |  | 83 + 18       |  | + 76 + 21                 |  | 190 + 56      |  | 375 + 45                      |  | + 97 + 12   |  |                  |  |
|                                            | OBSERVATION N° 3         | 65                     |  | 70            |  | + 7                       |  | 120           |  | 110                           |  | - 9         |  | - 56 - 26 + 6    |  |
|                                            | OBSERVATION N° 8         | 80                     |  | 78            |  | - 2,5                     |  | 113           |  | 105                           |  | - 8         |  | - - -            |  |
| FEMMES                                     | VALEURS NORMALES (+ SEM) | 25 + 7                 |  | ?             |  | + 76 + 21 (?)             |  | 89 + 16       |  | ?                             |  | + 97 + 12?  |  |                  |  |
|                                            | OBSERVATION N° 4         | 35                     |  | 77            |  | + 120                     |  | 120           |  | 98                            |  | - 19        |  | - 76 - 24 + 4    |  |

normaux dans un cas (1)  
divergents dans un cas (3 avec un taux plasmatique diminué et un débit urinaire augmenté ).

## 2. VARIATIONS AU COURS DES EPREUVES DYNAMIQUES

### a) EPREUVE DE STIMULATION POSTURALE

- L'influence de la position corporelle sur les taux plasmatiques (TABLEAU N°XII) a été étudiée chez trois malades, en position assise pendant 5 et 6 minutes dans deux cas (3-4) et après 10 minutes de station debout dans un cas (8). L'interprétation de nos résultats en fonction du temps "d'orthostatisme" se réfère à l'étude minutée réalisée chez 8 sujets sains par CRYER et Coll. (51). Les valeurs basales après 30 minutes de décubitus sont superposables à celles obtenues chez nos témoins et surtout les pourcentages d'augmentation dès la cinquième minute de position debout sont identiques à ceux observés chez nos témoins en position assise de durée indéterminée (augmentation de 123% pour la noradrénaline et de 65% pour l'adrénaline).

. l'adrénalinémie (diagramme n°5)

s'élève physiologiquement dans un cas (4)

ne varie pas dans deux cas (3-8)

. la noradrénalinémie s'abaisse dans les trois cas étudiés.

- L'influence de la position corporelle sur les débits urinaires (TABLEAU N°XIII) a été étudiée chez les cinq autres malades (1-2-5-6-7) après deux heures de marche. En l'absence d'étude concomitante sur des témoins sains, nous avons pris pour référence les variations observées chez 18 sujets normaux (8 femmes et 10 hommes) après un temps d'orthostatisme limité à une heure ( JUCHMES et Coll. 104). Devant l'impossibilité de comparer les résultats numériques ( les dosages de JUCHMES portant sur la fraction libre des catécholamines urinaires et les nôtres sur l'ensemble libre + conjugué), nous avons exprimé les valeurs orthostatiques en pourcentage des valeurs de décubitus en ng/mg créatinine prises pour chaque malade comme 100%. Seuls les pourcentages de variation orthostatique ont donc été confrontés.

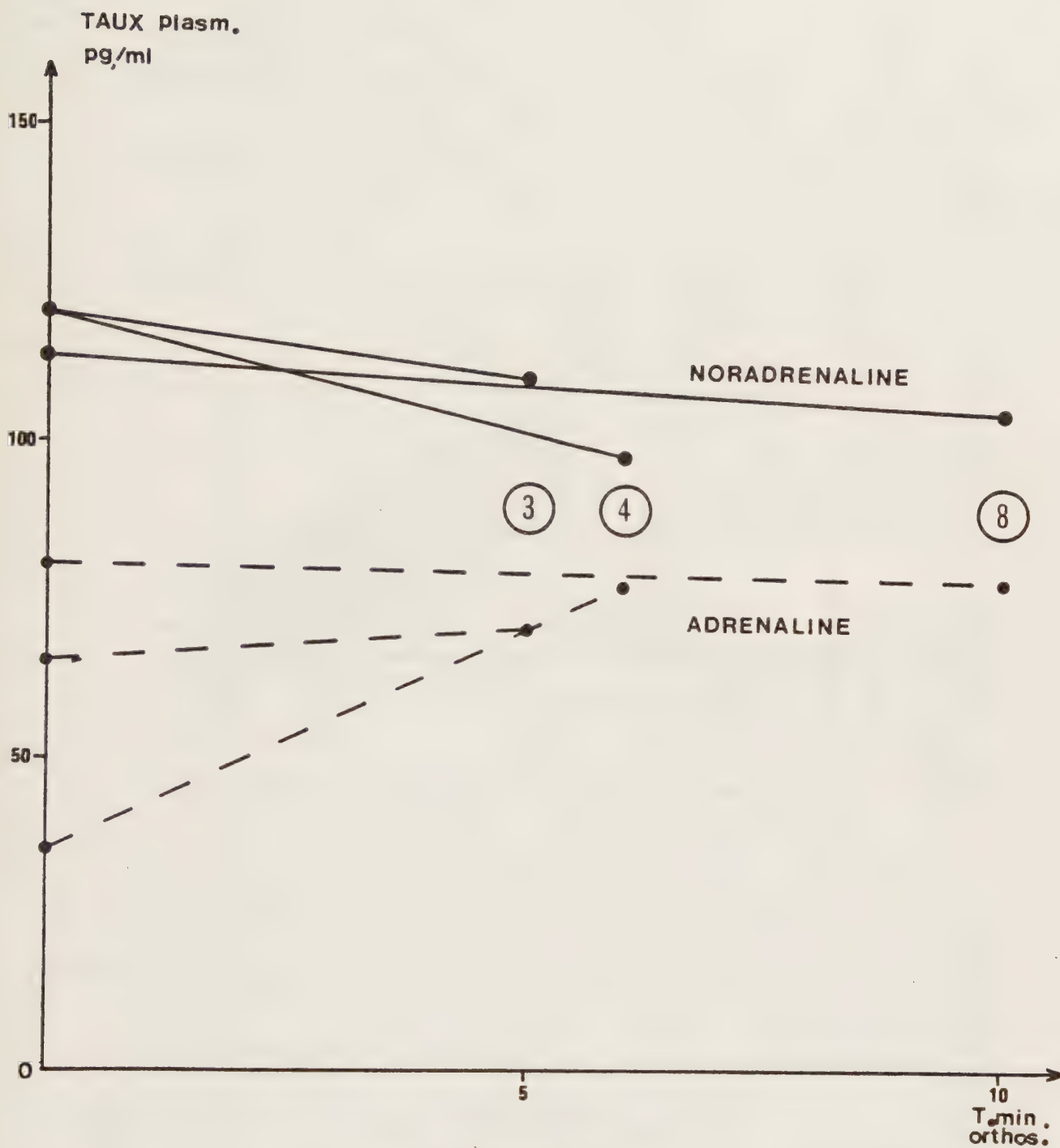


DIAGRAMME N° 5

VARIATIONS DES TAUX PLASMATIQUES D'ADRENALINE ET DE NORADRENALINE  
EN ORTHOSTATISME ( OBS. III, IV, VIII ).



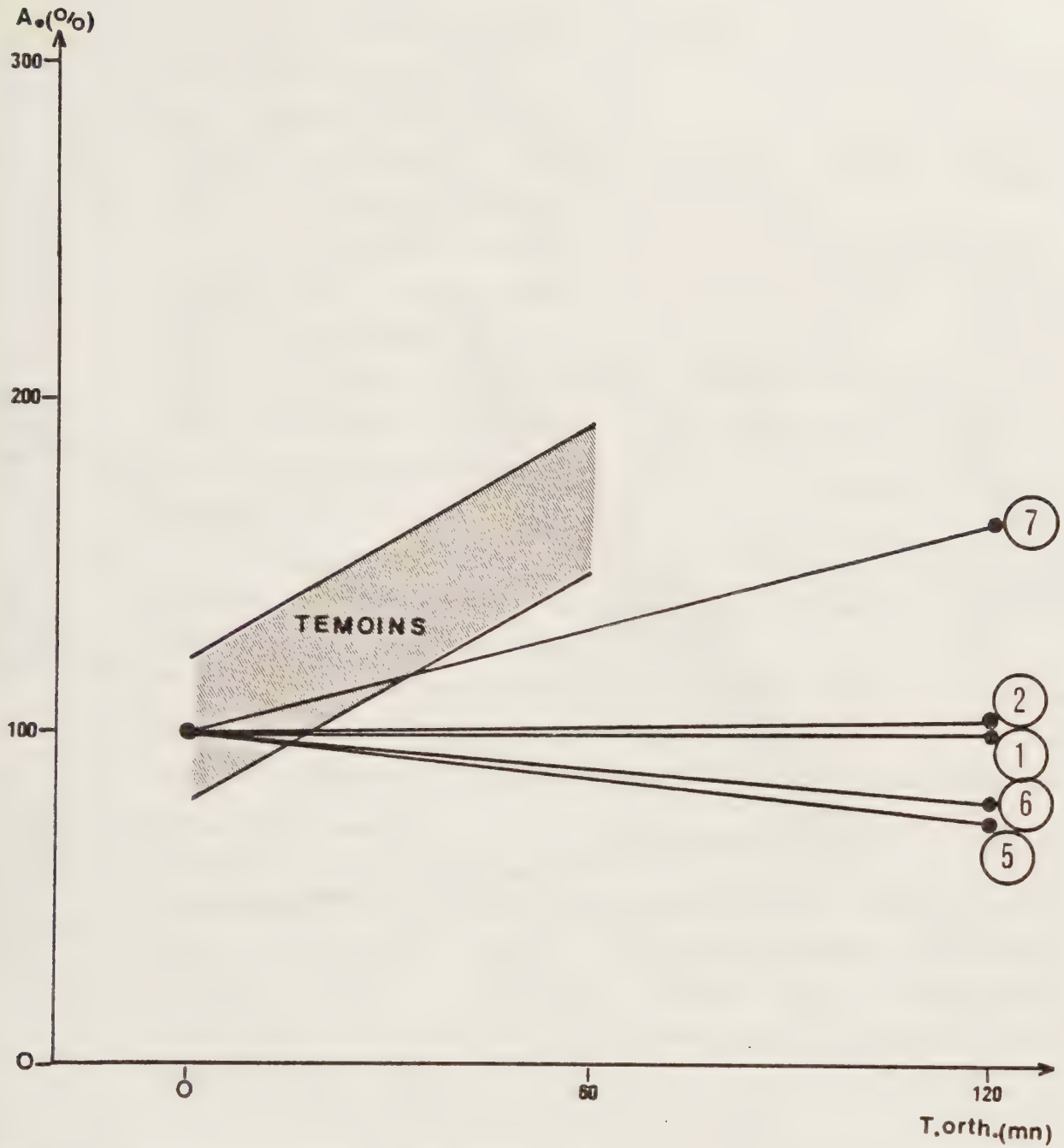


DIAGRAMME N° 6

VARIATIONS DES DEBITS URINAIRES D'ADRENALINE EN ORTHOSTATISME

OBS. I, II, V, VI, VII.

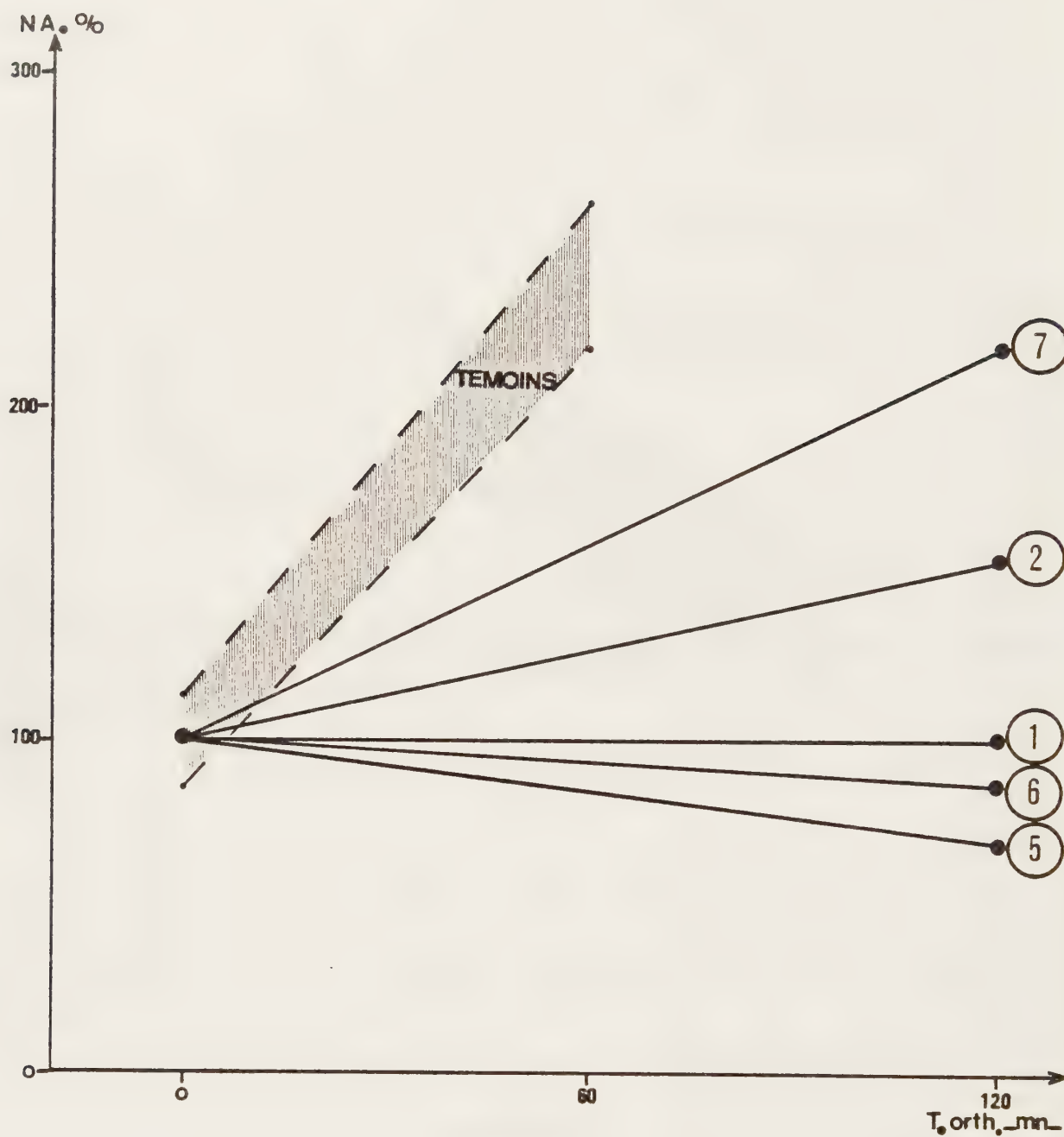


DIAGRAMME N° 7

VARIATIONS DES DEBITS URINAIRES DE NORADRENALINE EN ORTHOSTATISME  
OBS. I, II, V, VI, VII.

- . le débit urinaire d'adrenaline (diagramme n°6) diminue dans deux cas (5-6)  
reste inchangé dans deux cas (1-2)  
s'élève dans un cas(7), l'augmentation étant cependant inférieure à l'élévation physiologique horaire de 78%.

- . le débit urinaire de noradrenaline (diagramme 7) s'abaisse dans les deux mêmes cas (5-6)  
reste également inchangé dans un cas (1)  
s'élève dans deux cas (2-7 surtout) l'augmentation restant également inférieure à l'augmentation physiologique de 138 %.

- en conclusion sous stimulation posturale pratiquée chez les huit malades

- . l'adrénalinémie ou le débit urinaire d'adrénaline ne varie pas (1-2-3-5-6-8) ou s'élève insuffisamment(7) dans 7cas  
s'élève physiologiquement dans un cas (4)

- . la noradrénalinémie ou le débit urinaire de noradrenaline (proportionnel aux valeurs de la noradrénalinémie d'après JUCHMES) n'augmentent pas ou insuffisamment (2-7) dans tous les cas.

b) L'EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE (TABLEAU N° XIV) réalisée chez sept malades(5 excepté) a été remarquablement bien supportée dans six cas (1 excepté). Les résultats ont été comparés à ceux observés dans les mêmes conditions chez 10 témoins sains ( MORNEX, PEYRIN 132).

- les réactions cardiovasculaires

- . variations de la fréquence cardiaque : la réaction tachycardique physiologique est très faible dans deux cas(2-4) et reste à la limite inférieure de la normale dans deux cas(1-3).

- . variations tensionnelles :

- + la diminution de la PA diastolique habituellement observée reste faible dans deux cas(1-4) et est remplacée par une augmentation paradoxale dans un cas (2)

- + l'augmentation physiologique de la PA systolique est retrouvée dans trois cas (1-3-8) mais est remplacée par une diminution paradoxale dans deux cas (2-4)

- + en conséquence l'augmentation normale de la PA différentielle est observée très faiblement chez un seul malade(1), la différentielle diminuant paradoxalement chez deux malades(2-4)

| TABLEAU N° XIV                                    |             |                      | ADRENALINURIE          |       |                        | NORADRENALINURIE      |                       |                     | GLYCEMIE | PARAMETRES CARDIO-VASCULAIRES |                          |                          |                       |  |
|---------------------------------------------------|-------------|----------------------|------------------------|-------|------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|----------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|--|
| EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE                  |             |                      | ADRENALINURIE          |       |                        | NORADRENALINURIE      |                       |                     | GLYCEMIE | PARAMETRES CARDIO-VASCULAIRES |                          |                          |                       |  |
| VARIATION DES DEBITS URINAIRES DES CATECHOLAMINES |             |                      | ADRENALINURIE          |       |                        | NORADRENALINURIE      |                       |                     | GLYCEMIE | PARAMETRES CARDIO-VASCULAIRES |                          |                          |                       |  |
|                                                   |             |                      | AVANT                  | APRES | Δ                      | AVANT                 | APRES                 | Δ                   | Δ        | Δ PA. SYST                    | Δ PA. DIAST              | Δ PA. DIFF.              | Δ I.C.V. (MAX)        |  |
| VALEURS NORMALES                                  | ng/mg créat | -                    |                        | -     | +31,9 <sup>+12,5</sup> | -                     | -                     | +55,6 <sup>+8</sup> |          |                               |                          |                          |                       |  |
|                                                   | ng/minute   | 14,3 <sup>+2,9</sup> | 49 <sup>+8,1</sup>     |       |                        | 61,5 <sup>+11,4</sup> | 134,4 <sup>+4,4</sup> |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
|                                                   | %           | 100 <sup>+20,2</sup> | 342,6 <sup>+56,6</sup> |       |                        | 100 <sup>+18,5</sup>  | 218 <sup>+23,4</sup>  |                     | -0,55    | +13,5 <sup>+4,4</sup> mmHg    | -34 <sup>+3,8</sup> mmHg | +39 <sup>+5,2</sup> mmHg | +4778 <sup>+2,5</sup> |  |
| OBS N° 1                                          | ng/mg créat | 42                   | 43                     | +1    | 94                     | 110                   | +16                   |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
|                                                   | ng/minute   | 77                   | 27                     |       | 173                    | 67                    |                       |                     | -0,45    | +20                           | -20                      | +6                       | +1736                 |  |
|                                                   | %           | 100                  | 35                     |       | 100                    | 38,7                  |                       |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
| OBS N° 2                                          | ng/mg créat | 17                   | 18                     | +1    | 115                    | 85                    | -30                   |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
|                                                   | ng/minute   | 23                   | 11                     |       | 150                    | 51                    |                       |                     | -0,40    | -10                           | +30                      | -30                      | -2240                 |  |
|                                                   | %           | 100                  | 47,8                   |       | 100                    | 34                    |                       |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
| OBS N° 3                                          | ng/mg créat | 25                   | 32                     | +7    | 210                    | 250                   | +40                   |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
|                                                   | ng/minute   | 13,6                 | 17,9                   |       | 116                    | 136                   |                       |                     | -0,40    | +24                           | -                        | -                        | -                     |  |
|                                                   | %           | 100                  | 136,6                  |       | 100                    | 117,2                 |                       |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
| OBS N° 4                                          | ng/mg créat | 63                   | 110                    | +47   | 120                    | 260                   | +140                  |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
|                                                   | ng/minute   | 23                   | 41                     |       | 45                     | 97                    |                       |                     | -0,50    | -29                           | -18                      | -9                       | -240                  |  |
|                                                   | %           | 100                  | 178                    |       | 100                    | 215                   |                       |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
| OBS N° 6                                          | ng/mg créat | 8,6                  | 6,3                    | -2,3  | 45,9                   | 43                    | -2,9                  |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
|                                                   | ng/minute   | 5                    | 9                      |       | 26                     | 57                    |                       |                     | -0,17    | -                             | -                        | -                        | -                     |  |
|                                                   | %           | 100                  | 180                    |       | 100                    | 219                   |                       |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
| OBS N° 7                                          | ng/mg créat | 16                   | 22                     | +6    | 76                     | 77                    | +1                    |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
|                                                   | ng/minute   | 13                   | 18                     |       | 63                     | 64                    |                       |                     | -0,55    | -                             | -                        | -                        | -                     |  |
|                                                   | %           | 100                  | 134,8                  |       | 100                    | 101                   |                       |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
| OBS N° 8                                          | ng/mg créat | 2,8                  | 79                     | +76,2 | 18                     | 107                   | +89                   |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |
|                                                   | ng/minute   | 9,9                  | 50                     |       | 56                     | 69                    |                       |                     | -0,60    | +10                           | -                        | -                        | -                     |  |
|                                                   | %           | 100                  | 505                    |       | 100                    | 123,2                 |                       |                     |          |                               |                          |                          |                       |  |

. l'augmentation de l'index cardio-vasculaire maximum (défini comme le produit avant et pendant l'épreuve de la PA différentielle maxima par le nombre de pulsations par minute) reste très inférieur à la normale dans un cas (1) et est absente dans deux cas (2-4 avec diminution paradoxale).

- Les débits urinaires d'adrénaline et de noradrénaline  
Seules leurs variations exprimées en ng/mg créatinine sont comparables à celles observées chez les témoins en raison de légères modifications des méthodes de dosage rendant impossibles les confrontations numériques .

. le débit urinaire d'adrénaline (diagramme 8)

s'élève physiologiquement dans deux cas (4-8) avec réponse explosive chez le 8

ne varie pas dans cinq cas (1-2-3-6-7)

. le débit urinaire de noradrénaline (diagramme 9)

s'élève physiologiquement chez les deux mêmes malades (4-8 avec réponse explosive chez le 4)

ne s'élève pas ou insuffisamment chez les cinq autres malades (1-2-3-6-7)

- En conclusion sous hypoglycémie insulinique, pratiquée chez sept malades, on note :

. une absence d'augmentation des débits urinaires d'adrénaline et de noradrénaline dans cinq cas (1-2-3-6-7)

. des réactions cardiovasculaires apparemment conservées mais étudiées incomplètement chez un des deux malades stimulables (8) et absentes chez l'autre (4)

. une remarquable tolérance clinique chez tous hormis le 1 pourtant non stimuable.

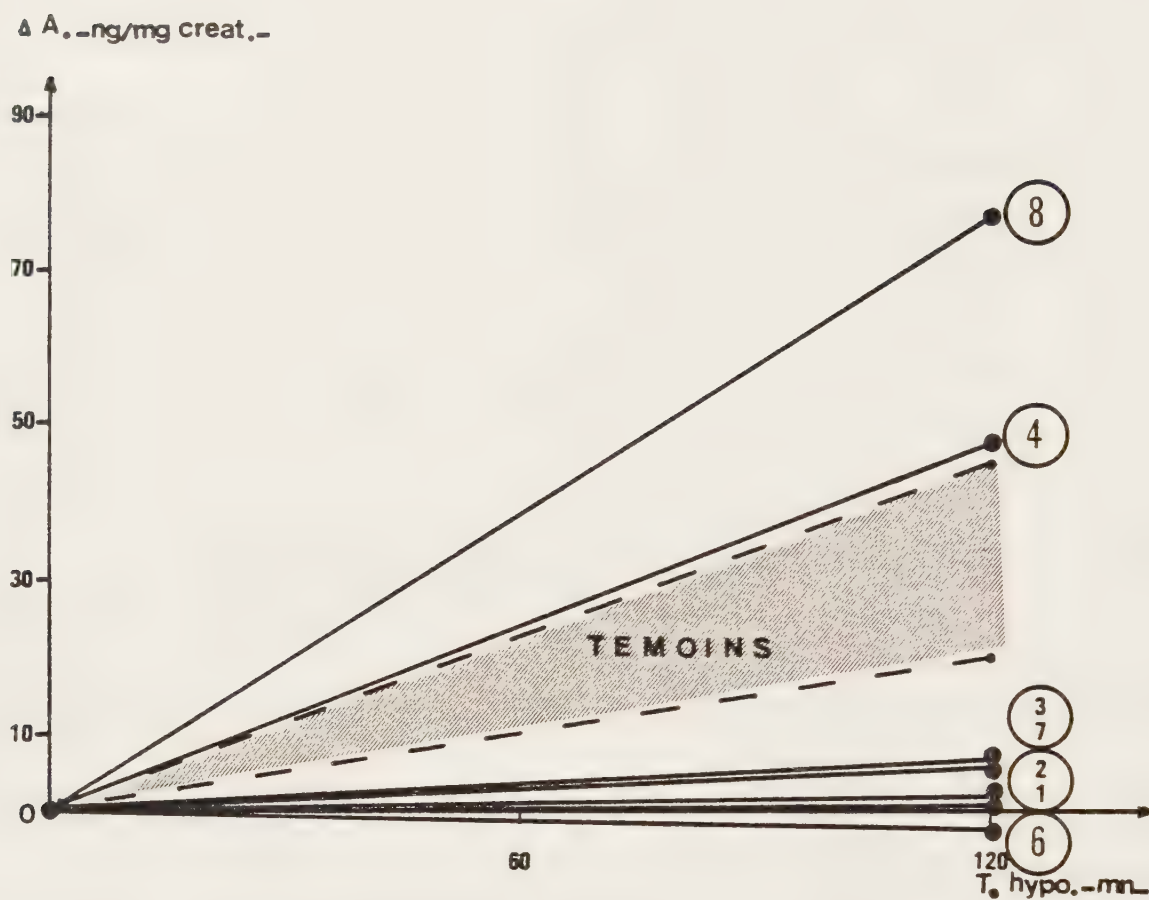


DIAGRAMME N° 8

VARIATIONS DES DEBITS URINAIRES D'ADRENALINE SOUS HYPOGLYCEMIE

OBS. I, II, III, IV, VI, VII, VIII.

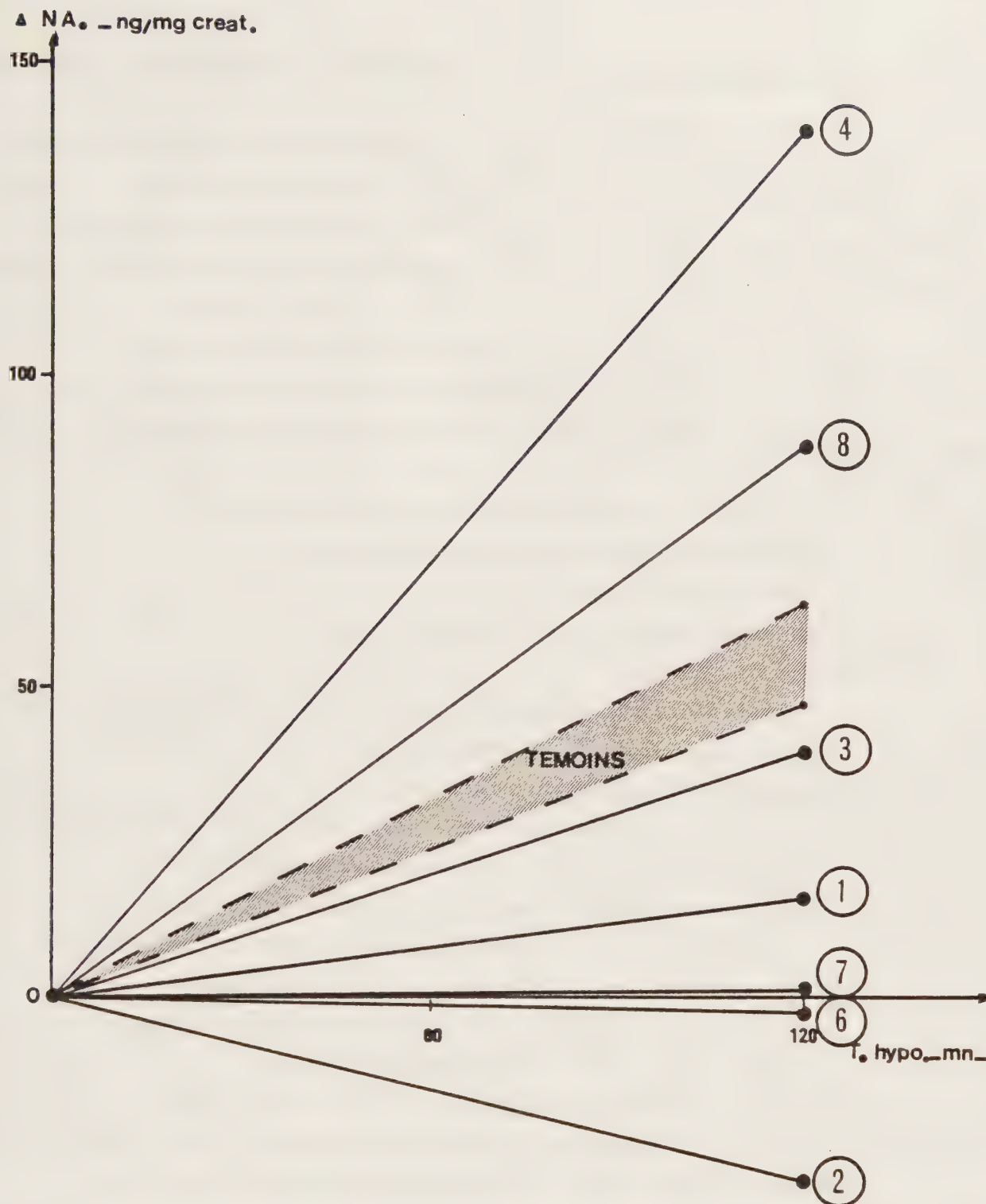


DIAGRAMME N°9

VARIATIONS DES DEBITS URINAIRES DE NORADRENALINE SOUS  
HYPOGLYCEMIE

OBS. I, II, III, IV, VI, VII, VIII.

## B.- RESULTATS DE L'ETUDE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE ALDOSTERONE

### 1. VALEURS BASALES EN DECUBITUS SOUS REGIME NORMOSODE

Chez les huit malades elles ont été déterminées, pour la rénine avant les épreuves de stimulation posturale et d'hypoglycémie (3 et 5 exceptés) et pour l'aldostérone uniquement avant l'épreuve d'orthostatisme .

Chez un seul malade (2), deux déterminations identiques ont été réalisées à un an d'intervalle, les derniers résultats uniquement étant comptabilisés dans les moyennes et l'étude individuelle.

#### a) l'activité rénine plasmatique (A.R.P.)

- est normale en moyenne :  $28,1 \pm 14,0$  ng/l/min

- est individuellement

normale (6) ou à la limite inférieure de la normale (1-8) chez trois malades

abaissée chez quatre malades, nettement dans deux cas (2-7) et considérablement dans deux cas (4-5)

très élevée chez un malade (3)

#### b) la concentration d'aldostérone plasmatique (P.A.C.)

- est normale en moyenne :  $42,9 \pm 10,2$  pg/ml

- analysée individuellement elle apparaît :

normale dans trois cas (limites supérieure pour le 8 et inférieure pour le 1 et le 6)

nettement diminuée dans trois cas (2-4-7)

très élevée dans deux cas (3-5).

#### c) en conclusion

- l'A.R.P. et la P.A.C. basales (en décubitus, sous régime normosodé) étudiées chez les huit malades sont :

+ normales ou à la limite de la normale dans 3 cas (1-6-8)

+ abaissées parallèlement dans trois cas (2-4-7)

+ augmentées nettement et parallèlement dans un cas (3)

+ divergentes dans un cas (5 avec rénine effondrée et aldostérone élevée)

- le deuxième patient conserve au cours de l'évolution une PAC basse tandis que l'ARP élevée lors du premier dosage apparaît très diminuée un an plus tard.

-enfin pour l'ensemble des malades (n=8) la relation suivante

est significative ( $p < 0,05$ ) :  $PAC_c$  égale  $0,50 ARP + 29$

## 2. VARIATIONS AU COURS DES EPREUVES DYNAMIQUES

### a) Epreuve de stimulation posturale (tableau n° XV)

Chez les huit malades les variations de l'A.R.P. et de la P.A.C. lors d'une station debout ou assise (3-4) de durée variable sont comparées à celles obtenues lors d'une épreuve d'orthostatisme minutée chez douze sujets normaux ( six hommes et six femmes) ( SASSARD, VINCENT, ANNAT, BIZOLLON (155)).

Les résultats orthostatiques sont exprimés en pourcentage de la valeur basale prise pour chaque malade à 100%, car les résultats numériques ne sont pas comparables malgré des méthodes de dosage identiques (taux de base plus élevés chez les témoins soumis à un décubitus d'une heure seulement avant l'épreuve).

#### . l'activité rénine plasmatique (diagramme n°10)

- s'élève chez sept malades (2-3-4-5-6-7-8)

normalement ou à la limite supérieure de la normale (8)  
dans six cas (3-4-5-6-7-8)

de façon explosive dans un cas (2)

-varie très peu chez un malade (1)

. la concentration plasmatique d'aldostérone (diagramme n° 11)

- s'élève chez six malades (2-3-4-5-6-7)

normalement ou à la limite supérieure de la normale (6)  
dans trois cas (4-5-6)

de façon explosive dans trois cas (2-3-7)

- varie peu chez deux malades (1-8)

#### . en conclusion

- le changement positionnel réalisé chez les huit malades

+ stimule le système rénine angiotensine aldostérone  
dans sept cas (2-3-4-5-6-7-8)

augmentation synergique normale de l'ARP et de la PAC dans 3 cas  
( 4-5-6)

augmentation synergique explosive dans un cas (2 pourtant non  
stimulable l'année précédente).

augmentation préférentielle de la PAC dans deux cas (3-7)

augmentation préférentielle de l'ARP dans un cas (8)



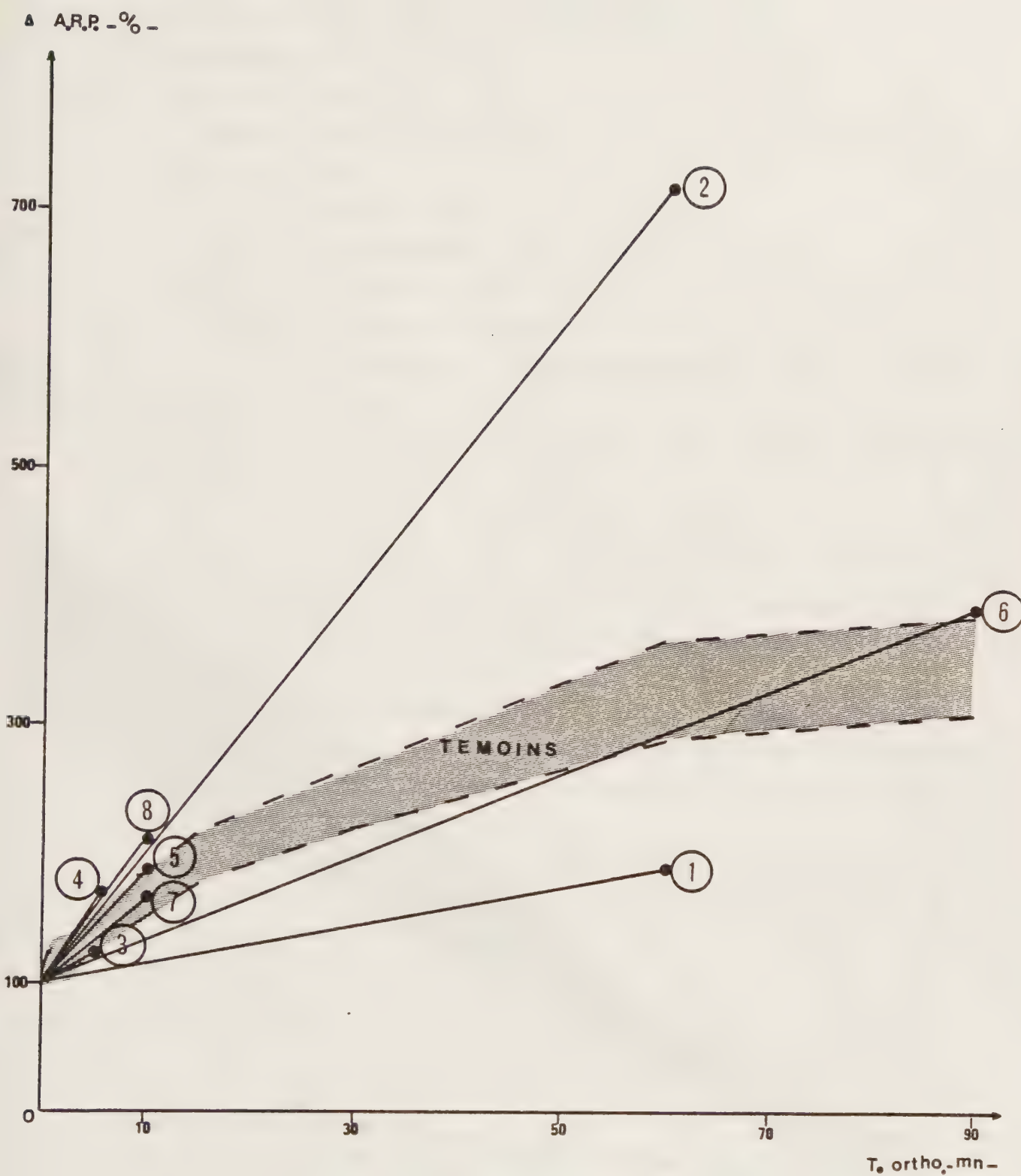
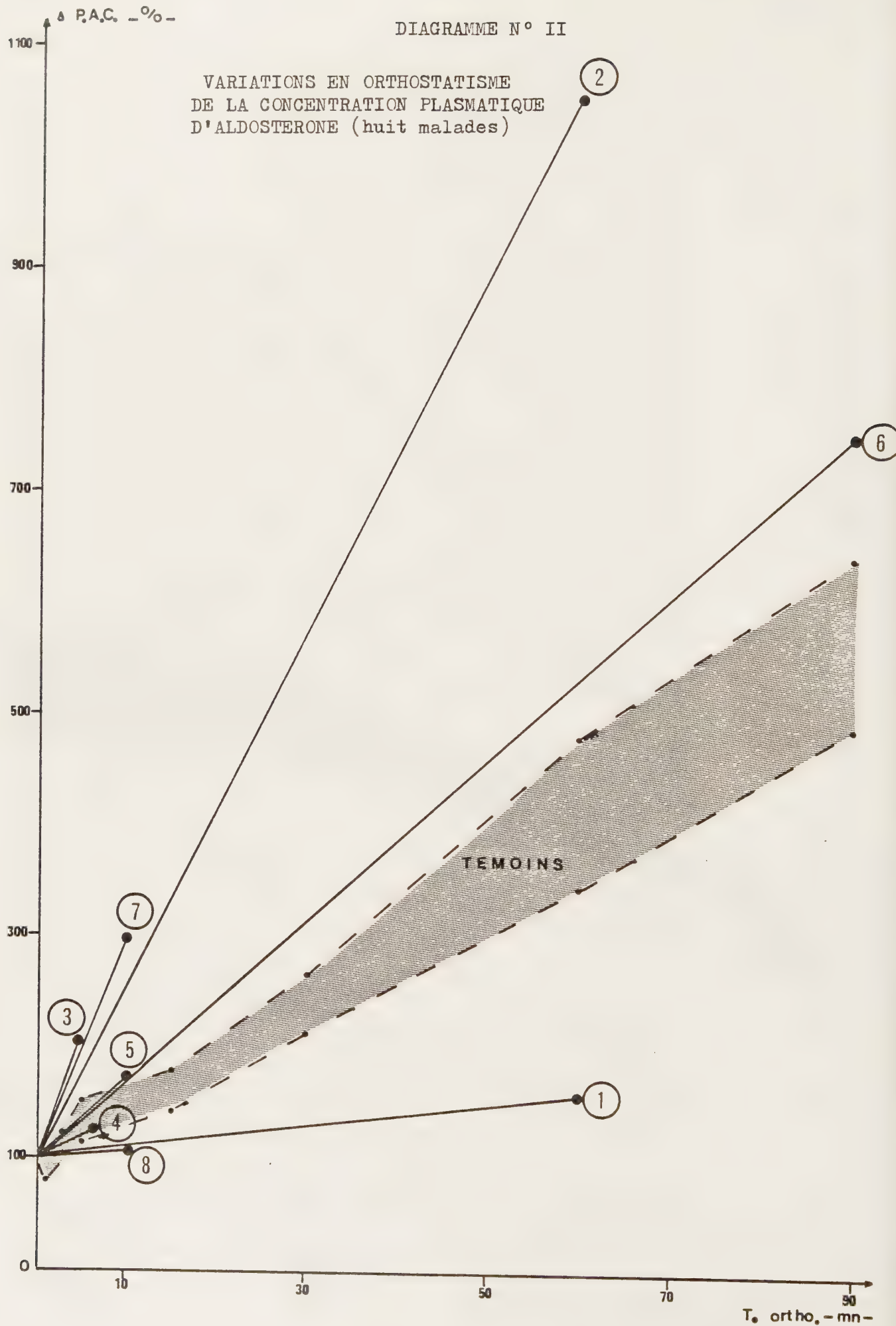


DIAGRAMME N° 10

VARIATIONS EN ORTHOSTATISME DE L'ACTIVITE RENINE PLASMATIQUE  
( huit malades )

## DIAGRAMME N° II

VARIATIONS EN ORTHOSTATISME  
DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE  
D'ALDOSTERONE (huit malades)



- + et ne le stimule pas dans un cas (1)
- pour l'ensemble des malades (n=8), la relation suivante est significative ( $p < 0,05$ ):  $PAC_d = 1,23 ARP_D + 48,6$

b) Epreuve d'hypoglycémie provoquée (TABLEAU N° XVI)

Les variations de l'ARP sont exprimées en pourcentage de la valeur basale prise pour chaque malade à 100% et sont comparées à l'augmentation moyenne obtenue chez neuf témoins sains dans le même laboratoire.

. l'activité rénine plasmatique

- s'élève physiologiquement dans deux cas (4-8)
- reste stable dans deux cas (2-6)
- s'abaisse faiblement dans deux cas (1-7)

. en conclusion l'hypoglycémie réalisée chez six malades (3 et 5 exceptés)

- stimule l'ARP dans deux cas (4 et 8, seuls patients présentant une réponse adrénalinurique normale)
- et ne la stimule pas dans quatre cas (1-2-6-7).

c) Epreuve de déplétion sodée (TABLEAU N° XVII)

- Chez le sujet normal le régime désodé strict augmente l'ARP d'un facteur 3 en position couchée et d'un facteur 6 en position debout. (OPARIL et KADER 1974)
- Chez les trois malades étudiés (3-4-8), la tension artérielle systolique et diastolique s'abaisse en décubitus et l'hypotension asympathicotonique s'accentue avec lipothymie immédiate en position assise dans un cas (4).

. en décubitus l'ARP et la PAC sont augmentées par rapport à leur valeur basale chez les trois patients, respectivement de 82 et 99% dans le cas 3

523 et 215% dans le cas 4

19 et 142% dans le cas 8

. en orthostatisme l'ARP et la PAC s'élèvent :  
de façon normale pour la rénine et explosive pour l'aldostérone dans le cas 3  
de façon explosive pour la rénine et normale pour l'aldostérone dans le cas 8

. en conclusion la déplétion sodée réalisée chez trois malades stimule le système rénine angiotensine aldostérone dans les trois cas étudiés (3-4-8).

| TABLEAU N° XVI<br>EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE<br>PROVOQUEE<br>VARIATIONS DE L'A.R.P. | ACTIVITE RENINE PLASMATIQUE<br>ng/l/minute |                |                |             |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------|----------------|-------------|
|                                                                                 | VALEURS BASEALES                           | HYPOGLYCEMIE   |                |             |
|                                                                                 |                                            | 60 minutes     | $\Delta$ %     | 120 minutes |
| VALEURS NORMALES<br>(9 témoins) $\pm$ SEM                                       | 28,5 $\pm$ 5,1                             | 61,9 $\pm$ 9,5 | + 147 $\pm$ 45 |             |
| OBSERVATION N° 1                                                                | 18,5                                       | 15,1           | - 18           | 13,8        |
| OBSERVATION N° 2                                                                | 13,5                                       | 14,1           | + 4            | 13,5        |
| OBSERVATION N° 4                                                                | 8,7                                        | 26,4           | + 203          | 13,1        |
| OBSERVATION N° 6                                                                | 24                                         | 23,2           | - 3            | 15,4        |
| OBSERVATION N° 7                                                                | 13,8                                       | 10,6           | - 23           | 12,4        |
| OBSERVATION N° 8                                                                | 16,3                                       | 39,8           | + 144          | 19,6        |

TABLEAU N° XVII

EPREUVE DE DEPLETION SODEE  
VARIATIONS DE L'A.R.P.  
ET DE LA P.A.C.

|                                             |          |                  | REGIME NORMOSODE |               | DEPLETION SODEE (DITERIAM %) |               |
|---------------------------------------------|----------|------------------|------------------|---------------|------------------------------|---------------|
|                                             |          |                  | DECUBITUS        | ORTHOSTATISME | DECUBITUS                    | ORTHOSTATISME |
| ACTIVITE<br>RENINE<br>PLASMATIQUE           | OBS N° 3 | ng/l/minute<br>% | 125<br>100       | 152<br>121,6  | 228<br>100                   | 279<br>122,3  |
|                                             | OBS N° 4 | ng/l/minute<br>% | 11,4<br>100      | 19,1<br>167,5 | 71<br>100                    | -<br>-        |
|                                             | OBS N° 8 | ng/l/minute<br>% | 20,8<br>100      | 43,4<br>210,5 | 24,8<br>100                  | 108<br>435    |
| CONCENTRATION<br>ALDOSTERONE<br>PLASMATIQUE | OBS N° 3 | pg/ml<br>%       | 93<br>100        | 190<br>204,3  | 185<br>100                   | 379<br>205    |
|                                             | OBS N° 4 | pg/ml<br>%       | < 20<br>100      | 24<br>120     | 63<br>100                    | -<br>-        |
|                                             | OBS N° 8 | pg/ml<br>%       | 55<br>100        | 59<br>107,2   | 133<br>100                   | 166<br>124    |
| PRESSION<br>ARTERIELLE                      | OBS N° 3 | mmHg             | 108/64           | 52/38         | 95/55                        | 45/30         |
|                                             | OBS N° 4 | mmHg             | 126/64           | 50/40         | 70/40                        | 50/30         |
|                                             | OBS N° 8 | mmHg             | -                | -             | -                            | -             |
| FREQUENCE<br>CARDIAQUE                      | OBS N° 3 | /mn              | 72               | 78            | 72                           | 72            |
|                                             | OBS N° 4 | /mn              | 88               | 92            | 96                           | 100           |
|                                             | OBS N° 8 | /mn              | -                | -             | -                            | -             |
| NATRIURESE                                  | OBS N° 3 | mEq/24 heures    | -                | -             | -                            | -             |
|                                             | OBS N° 4 | mEq/24 heures    | 60               | 60            | 129                          | 129           |
|                                             | OBS N° 8 | mEq/24 heures    | 82               | 82            | 205                          | 205           |

## C.- RESULTATS DE L'ETUDE DE L'ACTIVITE DOPAMINE BETA HYDROXYLASE PLASMATIQUE

### 1. VALEURS BASALES EN DECUBITUS

La DBH mesurée chez six malades (3-4 exceptés), avant les épreuves d'orthostatisme et d'hypoglycémie pour quatre d'entre eux (5-8 exceptés)

- . est en moyenne normale ( $15,3 \pm 2,2$  UI)
- . analysée individuellement elle apparait :
  - normale dans quatre cas (1-5-7-8)
  - abaissée dans deux cas (2-6)

### 2. VARIATIONS AU COURS DES EPREUVES DYNAMIQUES (TABLEAU N° XVIII)

#### a) Epreuve de stimulation posturale

la DBH déterminée chez six malades (3-4 exceptés) s'élève dans trois cas (1-7-8) dont deux significativement (7-8) et diminue légèrement dans trois cas (2-5-6).

#### b) épreuve d'hypoglycémie provoquée

la DBH mesurée chez quatre malades (3-4-5-8 exceptés) s'élève légèrement dans un cas (2) et s'abaisse légèrement dans trois cas (1-6-7)

### 3. EN CONCLUSION

l'activité dopamine beta hydroxylase plasmatique :

- est en décubitus normale dans 4 des 6 cas étudiés (1-5-7-8) et diminuée dans deux cas (2-6)
- est stimulée par l'orthostatisme dans deux des six cas étudiés (7-8)
- n'est stimulée par l'hypoglycémie dans aucun des quatre cas étudiés (1-2-6-7).

## D.- RESULTATS DE L'ETUDE DANS LE LCR DES METABOLITES DES NEURO-MEDIATEURS CENTRAUX réalisée chez sept malades (6 excepté) (TABLEAU N° XIX)

### 1. LES TAUX DE BASE mesurés dans cinq cas (1-2-3-5-7) sont pour l'acide homovanilique (HVA)

en moyenne éffondrés  $22,7 \pm 7,7$  ng/ml  
individuellement normaux dans deux cas (1 limite inférieure -5) et éffondrés dans trois cas (2-3-7)

pour l'acide hydroxy indol acétique (5 HIAA)

en moyenne normaux :  $17,2 \pm 2,9$  ng/ml

| TABLEAU N° XVIII<br>VARIATIONS AU COURS<br>DES EPREUVES DYNAMIQUES<br>DE L'ACTIVITE DOPAMINE<br>BETA HYDROXYLASE<br>PLASMATIQUE | STIMULATION POSTURALE |               |            |            | HYPOGLYCEMIE |            |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|------------|------------|--------------|------------|-------------|
|                                                                                                                                 | DECUBITUS             | ORTHOSTATISME |            |            | AVANT        | PENDANT    |             |
|                                                                                                                                 |                       | 10 minutes    | 60 minutes | 90 minutes |              | 60 minutes | 120 minutes |
| VALEURS NORMALES(U I)                                                                                                           | 24,1 ± 13,6           |               |            |            | 24,1 ± 13,6  |            |             |
| VALEURS MOYENNES<br>(6 malades)                                                                                                 | 15,3 ± 2,2            |               |            |            |              |            |             |
| OBSERVATION N° 1                                                                                                                | 15,1                  |               | 16,8       |            | 15,3         | 11,0       | 12,4        |
| OBSERVATION N° 2                                                                                                                | 10,2                  |               | 9,6        |            | 7,8          | 8,7        | 8,5         |
| OBSERVATION N° 5                                                                                                                | 22,8                  | 21,2          |            |            | -            | -          | -           |
| OBSERVATION N° 6                                                                                                                | 8,3                   |               |            | 5,5        | 8,3          | 7,7        | 9           |
| OBSERVATION N° 7                                                                                                                | 16                    | 22            |            |            | 20,0         | -          | 16,8        |
| OBSERVATION N° 8                                                                                                                | 19,5                  | 23,2          |            | -          | -            | -          | -           |

| TABLEAU N° XIX<br>METABOLITES DES<br>MONO-AMINES CEREBRALES<br>DANS LE L.C.R.<br>(TEST AU PROBENECID) | TAUX DE BASE |            | TAUX APRES PROBENECIDE |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|------------------------|-------------|
|                                                                                                       | H.V.A.       | 5.H.I.A.A. | H.V.A.                 | 5.H.I.A.A.  |
| VALEURS NORMALES<br>(ng/ml)                                                                           | 47 ± 8       | 21 ± 3     | 172 ± 30               | 114 ± 19    |
| VALEURS MOYENNES<br>(7 malades)                                                                       | 22,7 ± 7,7   | 17,2 ± 2,9 | 101,5 ± 34,4           | 78,2 ± 21,1 |
| OBSERVATION N° 1                                                                                      | 37           | 16         | -                      | -           |
| OBSERVATION N° 2                                                                                      | 7            | 18         | 61                     | 77          |
| OBSERVATION N° 3                                                                                      | 10           | 9          | 116                    | 85          |
| OBSERVATION N° 4                                                                                      | -            | -          | 37                     | 24          |
| OBSERVATION N° 5                                                                                      | 45           | 16         | -                      | -           |
| OBSERVATION N° 7                                                                                      | 14,5         | 27         | -                      | -           |
| OBSERVATION N° 8                                                                                      | -            | -          | 192                    | 127         |

individuellement normaux dans quatre cas (1-2-5 limite inférieure, 7 limite supérieure)

et effondrés dans un cas (3)

2. LES TAUX APRES PERFUSION DE PROBENECIDE, réalisée dans quatre cas (2-3-4-8) sont pour l'HVA et le 5 HIAA: en moyenne diminués  $HVA=101,5 \pm 34,4$  ng/ml;  $5HIAA=78,2 \pm 21,1$  ng/ml individuellement normaux dans un cas (8) et diminués dans trois cas (2-3-4) dont un très fortement (4).

3. EN CONCLUSION étudiés chez sept malades, les taux de base et/ou de renouvellement du L.C.R. :

- en HVA apparaissent normaux dans trois cas (1-5-8) et effondrés dans quatre (2-3-4-7)
- en 5 HIAA sont normaux dans cinq cas (1-2-5-7-8) et effondrés dans deux (3-4).

E.- EN RESUME les paramètres biologiques ont été étudiés chez les huit malades (parfois incomplètement).

1. l'étude des taux plasmatiques et/ou des débits urinaires d'adrénaline et de noradrénaline révèle :

- . en décubitus des valeurs très variables( de même pour l'élimination urinaire journalière)
- . sous stimulation posturale une absence d'élévation de la noradrénaline dans tous les cas et de l'adrénaline dans sept cas sur huit (4 excepté).
- . sous hypoglycémie une absence d'élévation de l'adrénaline et noradrénaline dans cinq des sept cas étudiés(4-8 exceptés).

2. l'activité rénine plasmatique et la concentration d'aldostérone plasmatique

- . sont également variables en décubitus
- . s'élèvent physiologiquement dans sept cas sur huit (1 excepté) sous stimulation posturale, dans deux cas sur six sous hypoglycémie(4-8) et dans les trois cas étudiés sous déplétion sodée (3-4-8).

3. l'activité dopamine beta hydroxylase plasmatique

- . est normale en décubitus dans quatre cas sur six (abaissée chez 2 et 6)
- . mais n'est stimulée que dans deux cas sur six (7-8) en orthostatisme et jamais par l'hypoglycémie dans les 4 cas étudiés.

4. le dosage dans le LCR des métabolites centraux montre un effondrement de l'HVA dans quatre cas sur sept (2-3-4-7) et du 5 HIAA dans deux cas sur sept (3-4).

5. l'élimination urinaire journalière du methoxy-hydroxy-phenyl glycol (M.H.P.G) est effondrée dans trois cas sur quatre (2-5-7).

### III RESULTATS DE L'ETUDE HEMODYNAMIQUE CEREBRALE

#### A.- RESULTATS DES MESURES INDIRECTES

##### 1. OPHTALMODYNAMOMETRIE DYNAMIQUE

la chute tensionnelle, observée lors du passage couché-assis chez le seul malade étudié (8) est plus intense au niveau de l'artère humérale qu'au niveau de l'artère centrale de la rétine.

|                              | $\Delta$ TA SYST (mmHg) | $\Delta$ TA DIAST (mmHg) | $\Delta$ TA MOYENNE (mmHg) |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------|
| ARTERE HUMERALE              | 65                      | 40                       | 51                         |
| ARTERE CENTRALE DE LA RETINE | 55                      | 16                       | 33                         |

##### 2. L'ENREGISTREMENT EEG SUR TABLE BASCULANTE

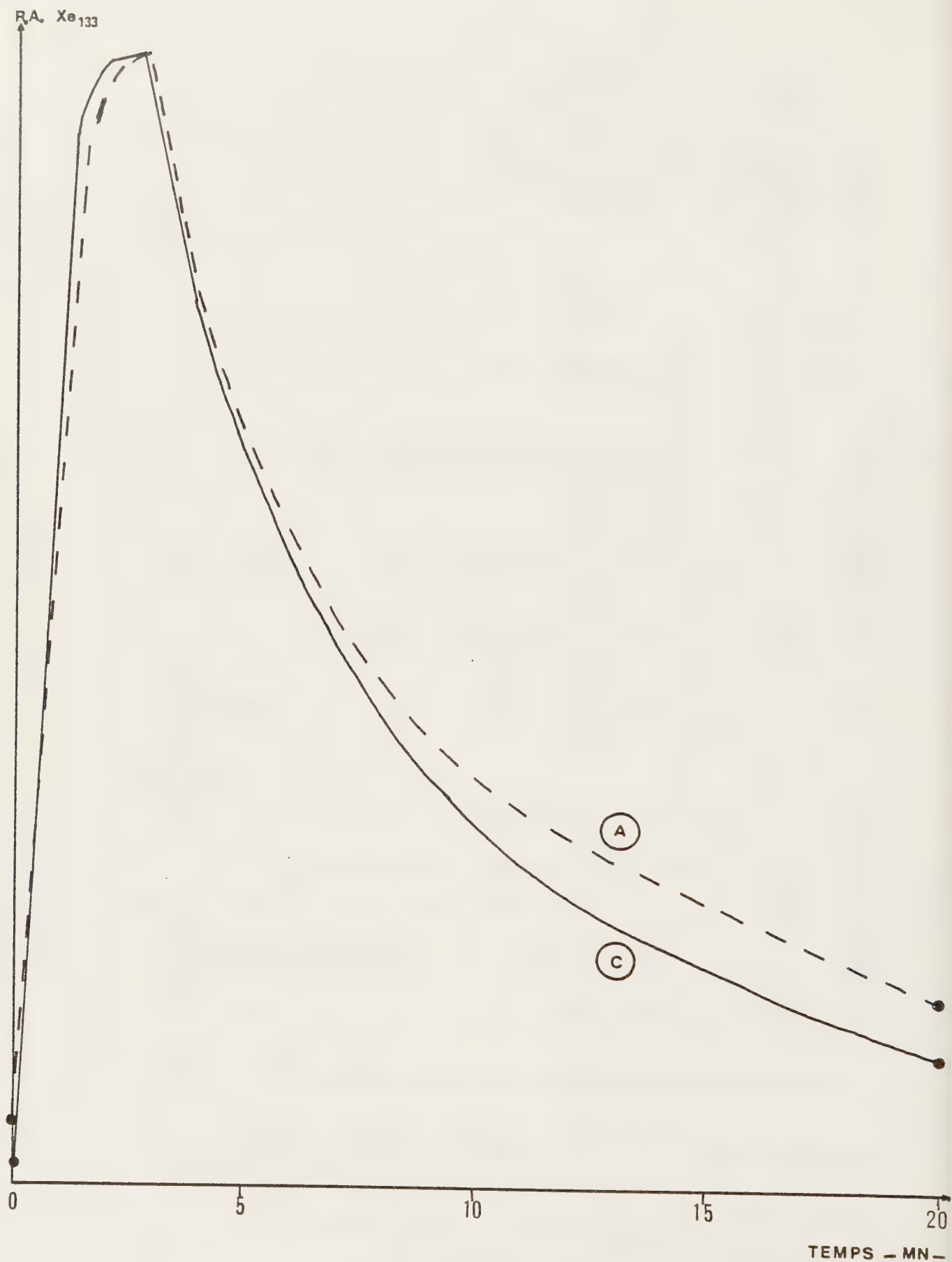
montre chez les deux malades étudiés (3-8) un ralentissement global de l'activité cérébrale

- apparaissant en même temps que la chute tensionnelle humerale pour une bascule tête haute à 70° dans le cas 3 et à 90° dans le cas 8,
- et disparaissant dès le retour à la position horizontale.

#### B.- RESULTATS DES MESURES DYNAMIQUES DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL ( TABLEAU N° XX)

le D.S.C. a été calculé chez quatre malades (1-2-6-7), dans la substance grise pour tous et dans la substance blanche pour trois d'entre eux (1 excepté).

| TABLEAU N° XX       |             | DEBIT SANGUIN CEREBRAL<br>SUBSTANCE GRISE |       |      |        | DEBIT SANGUIN CEREBRAL<br>SUBSTANCE BLANCHE |      |      |        | PRESSION ARTERIELLE<br>MOYENNE |  |  |
|---------------------|-------------|-------------------------------------------|-------|------|--------|---------------------------------------------|------|------|--------|--------------------------------|--|--|
| VALEURS<br>NORMALES | ml/mn/100 g | COUCHE                                    | ASSIS | Δ    | COUCHE | ASSIS                                       | Δ    |      | COUCHE | ASSIS                          |  |  |
|                     |             | 60 ± 5                                    |       |      | 15 ± 2 |                                             |      |      |        |                                |  |  |
| OBS. N° 1           | %           |                                           |       | - 4  |        |                                             | - 17 |      |        |                                |  |  |
|                     | ml/mn/100 g | 39,6                                      | 27,9  |      | -      | -                                           |      | mmHg | 97     | 85                             |  |  |
| OBS. N° 2           | %           |                                           |       | - 30 |        |                                             |      |      |        |                                |  |  |
|                     | ml/mn/100 g | 63,2                                      | 42,5  |      | 14,2   | 12,2                                        |      | mmHg | 91     | 90                             |  |  |
| OBS N° 6            | %           |                                           |       | - 33 |        |                                             | - 14 |      |        |                                |  |  |
|                     | ml/mn/100 g | 47,9                                      | 48    |      | 13     | 11                                          |      | mmHg | 83     | 65                             |  |  |
| OBS N° 7            | %           |                                           |       | 0    |        |                                             | - 16 |      |        |                                |  |  |
|                     | ml/mn/100 g | 39                                        | 46    | + 17 | 9,5    | 8,9                                         |      | mmHg | 102    | 85                             |  |  |



### 1. en décubitus

. le débit sanguin de la substance grise est en moyenne légèrement abaissé ( $47,42 \pm 5,63$  ml/mn/100 g). Analysé individuellement, il apparaît normal dans un cas (2) et diminué dans trois cas (de 20% pour le 6 et de 35% pour les 1 et 7.)

. le débit sanguin de la substance blanche est normal en moyenne ( $12,2 \pm 1,4$  ml/mn/100 g). Individuellement il est normal dans deux cas (2-6) et diminué de 37% dans un cas (7).

### 2. en position assise

la chute du débit, exprimée en pourcentage de la valeur basale prise pour chaque malade comme 100% apparaît

- dans la substance grise très exagérée dans deux cas (1-2) et physiologique dans deux cas (6-7)

- dans la substance blanche physiologique dans les trois cas étudiés (2-6-7).

### 3. en conclusion

- le débit sanguin de la substance grise, mesuré chez quatre malades (1-2-6-7) est diminué en décubitus dans trois cas (1-6-7) et s'effondre en position assise dans deux cas (1-2).

- le débit sanguin de la substance blanche cabulé chez trois malades (2-6-7) est diminué en décubitus dans un cas (7) mais ne s'effondre jamais en position assise.

## IV RESULTATS DES ESSAIS THERAPEUTIQUES (REGIME NORMOSODE)

### A.- MOYENS MECANIQUES

Deux malades (3-8) ont porté sans résultat des bandages des membres inférieurs et une ceinture abdominale.

### B.- MOYENS MEDICAMENTEUX (TABLEAU N° XXI)

#### 1. SYMPTOMATIQUES TENSIONNELS

. la dihydroergotamine essayée dans trois cas (3-4-8) à la posologie de 9 ou 10 mg/jour a toujours été inefficace.

. les sympathomimétiques alpha: phenylephrine (4,5 à 5 cg/jour de Neosynephrine\* et/ou Effortil\*) et/ou Heptaminol (Heptamyl\* 70 cg/j) ont été prescrits sans résultat chez les huit malades.



. la 9 alpha fluorohydrocortisone (Florineff<sup>\*</sup>) testée à la dose de 50 ou 100 gammas/jour chez trois malades (3-4-6) a été totalement inefficace chez l'un d'entre eux (4), légèrement bénéfique chez un autre (3) et très rapidement interrompue dans ces deux cas en raison d'une surcharge hydrosodée (oedèmes (3) et défaillance cardiaque globale (4). L'effet dans le troisième cas (6) n'a pu être apprécié .

## 2. A VISEE PATHOGENIQUE

. les antiserotonines (Cyproheptadine ou Periactine<sup>\*</sup>) ont été utilisés sans aucun résultat chez cinq malades (1-2-3-4-5) à des doses variant de 8 à 36 mg/jour.

. les antiparkinsoniens prescrits isolément :

- l'Amantadine (Mantadix<sup>\*</sup>) prescrite dans un seul cas (5) à la posologie de 200 mg/jour n'a eu aucun effet tensionnel ou extrapyramidal.

- la Dibromocryptine (Parlodel<sup>\*</sup>) testée chez deux malades a été totalement inefficace chez l'un (5) et a aggravé immédiatement l'hypotension orthostatique chez l'autre (2).

- la L Dopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique, utilisée à faibles doses (Modopar<sup>\*</sup> 250 mg/j ou Sinemet 250 à 375 mg/j) chez quatre malades, a accentué l'hypotension orthostatique dans un cas (5) et a amélioré très transitoirement l'hypertonie extrapyramidale sans chute tensionnelle supplémentaire dans les trois autres cas (1-2-7).

. l'association IMAO-L DOPA a été prescrite chez quatre malades (3-4-5-8).

- la dose utile initiale, répartie en quatre prises journalières couplées, a été pour tous de 500 mg de Larodopa associée à 10 mg d'Isocarboxazide (Marplan<sup>\*</sup>) dans les cas 3 et 8 et à 25 ou 100 mg de Nialamide (Niamide<sup>\*</sup>) dans les cas 4 et 5.

- l'amélioration du syndrome orthostatique a été spectaculaire dans tous les cas permettant même la reprise de la marche chez les deux grabataires (3-4) en dépit d'une chute manométrique toujours importante. L'effet sur le syndrome parkinsonien akineto hypertonique a été net dans un cas (5) et insignifiant dans deux cas (3-8). Les investigations paracliniques pratiquées sous traitement dans un seul cas (3) ont montré la persistance des anomalies polygraphiques mais une normalisation des taux, initialement élevés en décubitus, de l'ARP et de la PAC.

- le traitement dut être interrompu au bout de deux mois chez deux malade (4-5) en raison d'accès hypertensifs majeurs et mal tolérés après les prises médicamenteuses (5) ou d'une défaillance cardiaque globale associée à un épuisement des effets malgré l'augmentation des doses (4).

- la tolérance a été excellente dans les deux autres cas (3-8) avec amélioration stable au bout de trois ans de traitement dans le cas 3 et avec dans le cas 8 une dégradation progressive des effets réagissant bien à l'augmentation progressive de posologie.

## CHAPITRE V

- SYNDROME DE SHY-DRAGER
- HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE IDIOPATHIQUE  
ETUDE CLINIQUE : UNICITE OU DUALITE



Les huit observations d'hypotension orthostatique primitive analysées dans cette étude peuvent être réparties en deux groupes

Le premier groupe réunissant six malades (1-2-3-5-7-8) correspond cliniquement au syndrome décrit en 1960 par Shy et Drager, (association de signes dysautonomiques et neurologiques) sans vérification anatomique confirmative toutefois.

Le deuxième groupe réduit à deux malades (4-6), présente uniquement des manifestations dysautonomiques du type de celles décrites initialement par BRADBURY et EGGLESTON (31) en 1925. L'autopsie pratiquée chez la malade n°4 ne montre aucune des lésions cérébrales caractéristiques du syndrome de Shy et Drager, confirmant donc la nécessité d'opposer ces deux formes.

## I. ETUDE CLINIQUE ET EVOLUTIVE DES SYNDROMES DE SHY ET DRAGER.

Le rapport le plus important actuellement publié est celui de THOMAS et SCHIRGER qui ont observé à la MAYO-CLINIC 57 malades atteints d'hypotension orthostatique primitive avec manifestations neurologiques (23 cas de 1951 à 1961 (180) et 34 cas de 1963 à 1968 (181)). La chute tensionnelle minima requise était de 50 mm Hg pour la systolique et de 25 mm Hg pour la diastolique. Notre analyse sera comparative à cette étude.

### A) Données épidémiologiques

. la prépondérance masculine est encore plus nette dans notre étude, cinq hommes et une femme, que dans celle de THOMAS et SCHIRGER (63%).

. l'âge de début estimé de la maladie s'étale de 43 à 65 ans (moyenne 57 ans) chez nos six malades comme dans la série de référence (37 à 75 ans, moyenne 55 ans).

. Le delai entre les premières manifestations et l'hospitalisation est en moyenne de trois ans chez nos malades contre cinq ans pour ceux de THOMAS et SCHIRGER.

. La race noire peut être atteinte. Enfin GUARD ( 85 ) signale une maladie de Parkinson dans les antécédents collatéraux de sa malade.

## B) Analyse des manifestations cliniques

### 1- Groupement et fréquence respective

Le plus souvent l'atteinte différemment associée de six systèmes ( neurologique, postural, vésical, intestinal, genital et sudoral ) est successive dans le temps creant finalement malgré des variantes selon les malades un ensemble clinique évocateur.

Le tableau suivant ( XXII ) permet de comparer la fréquence des troubles fonctionnels engendrés par l'atteinte de chaque système chez nos six malades à celle observée par THOMAS et SCHIRGER.

| FREQUENCE<br>SYMPTOMES                  | OBSERVATIONS<br>( 6 malades ) | THOMAS etSCHIRGER<br>( 57 malades ) |
|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Dysfonctionnement<br>postural           | 6                             | 54                                  |
| Dysfonctionnement<br>neurologique       | 6                             | 48                                  |
| Impuissance et<br>troubles de la libido | 4                             | 29                                  |
| Dysfonctionnement<br>urinaire           | 3                             | 37                                  |
| Diminution de la<br>sudation            | 3                             | 6                                   |
| Dysfonctionnement<br>intestinal         | 1                             | 17                                  |

TABLEAU n° XXII : SYMPTOMATOLOGIE FONCTIONNELLE

## 2- Signes d'atteinte du système nerveux autonome

. Le syndrome orthostatique present dans tous nos cas est d'intensité differente selon les malades; THOMAS et SCHIRGER ( 180) mentionnent d'ailleurs des syncopes chez la moitié seulement de leurs 23 premiers malades.

- dans 2 observations ( 3-8), la defaillance posturale est d'emblée au premier plan de la scène clinique avec lors du passage surtout matinal en position debout des lipothymies à type de vertige, brouillard visuel, sensation de fatigue intense et chute sans perte de connaissance. Les syncopes orthostatiques surviennent spontanément 2 à 4 ans plus tard s'accompagnant parfois d'une souffrance cerebrale prolongée avec crise convulsive ( 3) ou deficit moteur transitoire ( 8). Peu frequentes chez l'un d'entre eux ( 8), elles rendront l'autre grabataire ( 3).
- dans les quatre autres observations( 1-2-5-7), l'hypotension orthostatique est une decouverte d'examen systematique et les premières lipothymies ou syncopes en position debout apparaitront entre deux et six ans après le debut clinique en raison d'un facteur adjuvant iatrogène ( Anafranil pour le 1, Parlodel pour le 2, Sinemet pour le 5) ou du fait de l'alitement prolongé engendré par l'hospitalisation ( 5 et 7 surtout). Des syncopes spontanées se produiront rarement dans l'année suivant la decouverte fortuite de l'hypotension orthostatique.
- enfin la chute tensionnelle en orthostatisme semble être responsable de l'asthenie dont se plaignent quatre de nos malades.

. L'impuissance est retrouvée à l'interrogatoire dans quatre cas accompagnant le debut clinique de la maladie dans un cas ( 7), le precedant d'une quinzaine d'années dans un cas ( 3) ou survenant un an après dans deux cas ( 2-8).

. Les troubles urinaires sont invalidants dans trois cas ( 2-5-7). Les urgences mictionnelles et l'incontinence urinaire, revelatrices soit isolement ( 2-5) soit en association avec les signes neurologiques ( 7) conduisent à des erreurs diagnostiques et à des interventions intempestives sphincteriennes ( 5) ou de laminectomie decompressive ( 2) comme pour les malades de Shy-Drager( 168), SHARPE (164) et de CHOKROVERTY (142).

Chez les trois autres patients on retrouve à l'interrogatoire une dysurie ou une polakiurie nocturne ayant débuté avant ( 1) ou dans les deux années suivant ( 3-8) la revelation clinique et nous paraissant trop banales à cet age pour être prises en consideration.

. L'anhydrose donnée anamnestique presente dans trois cas ( 1-3-8) est généralisée ( 3) ou predomine sur un hemicorps ( 8) ou dans la région brachio faciale ( 1) mais ne s'accompagne pas d'intolérance à la chaleur". Elle apparait deux ans après les premiers symptomes cliniques dans deux cas ( 3-8) ou les précède de plusieurs années dans un cas ( 1).

. Le dysfonctionnement intestinal est retrouvé nettement chez un seul malade ( 7) dès le debut de la maladie, sous forme d'une alternance de diarrhée et de constipation sans incontinence anale. Deux autres malades ( 1-2) se plaignent d'une constipation ancienne trop commune pour être retenue.

### 3. Signes neurologiques centraux et peripheriques

. Les symptomes fonctionnels ressentis par nos six malades sont classés en rubriques distinctes pouvant pour chacune d'elles mettre en cause des voies anatomiques differentes. Leurs frequences respectives sont comparées à celles recueillies sur questionnaire chez 33 des 57 malades de THOMAS et SCHIRGER. ( Tableau n° XXIII).

TABLEAU n° XXIII : SYMPTOMES FONCTIONNELS NEUROLOGIQUES

| FREQUENCE<br>SYMPTOMES         | OBSERVATIONS<br>( 6 malades) | THOMAS ET SCHIRGER<br>( 33 malades) |
|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| Troubles de la parole          | 5                            | 18                                  |
| Faiblesse generalisée          | 4                            | 16                                  |
| Troubles de l'écriture         | 3                            | 10                                  |
| Troubles de la marche          | 3                            | 22                                  |
| Tremblements des membres       | 3                            | 15                                  |
| Maladresse des membres         | 2                            | 11                                  |
| Troubles de la deglutition     | 2                            | 7                                   |
| Engourdissement des<br>membres | 1                            | 8                                   |

### . Signes neurologiques objectifs

L'element caracteristique du deficit neurologique est l'atteinte elective generalement bilaterale et symetrique des grandes voies motrices centrales extrapyramidales et/ou pyramidales et/ou cerebelleuses et du motoneurone peripherique.

En depit de paresthesies frequentes ( 1-2-5 ) il n'y a pas de deficit sensitif objectif chez nos malades comme dans la plupart des cas de la litterature.

Dans le tableau suivant la frequence des deficits neurologiques objectifs de nos six malades est comparée à celle des 55 malades de THOMAS et SCHIRGER

| FREQUENCE<br>SYMPTOMES                                  | OBSERVATIONS<br>( 6 malades ) | THOMAS ET SCHIRGER<br>( 57 malades ) |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| <b>SYNDROME EXTRA PYRAMIDAL</b>                         |                               |                                      |
| Rigidité avec ou sans <sup>roue</sup> <sub>dentée</sub> | 6                             | 29                                   |
| Amimie faciale                                          | 5                             | 33                                   |
| Voix monotone                                           | 3                             | 18                                   |
| Tremblement de repos des membres                        | 1                             | 16                                   |
| <b>SYNDROME PYRAMIDAL</b>                               |                               |                                      |
| Hyperreflexivité                                        | 4                             | 48                                   |
| Sg de BBK                                               | 2                             | 29                                   |
| Dysarthrie paretique                                    | 2                             | 17                                   |
| sucking reflexe                                         | 0                             | 13                                   |
| <b>SYNDROME CEREBELLEUX</b>                             |                               |                                      |
| Demarche ataxique                                       | 2                             | 22                                   |
| Tremblement intentionnel                                | 0                             | 23                                   |
| Dysarthrie ataxique                                     | 0                             | 2                                    |
| <b>SIGNES VARIES</b>                                    |                               |                                      |
| Diminution des reflexes <sup>achilleens</sup>           | 3                             | 6                                    |
| Anisocorie                                              | 1                             | 8                                    |
| Syndrome de C.B.H.                                      | 0                             | 9                                    |
| Atteinte intellectuelle                                 | 0                             | 4                                    |
| Troubles sensoriels                                     | 0                             | 1                                    |

TABLEAU n° XXIV : SIGNES NEUROLOGIQUES OBJECTIFS

- L'atteinte extrapyramidale est constante dans notre étude et vient au deuxième rang ( 60% des cas) dans celle de THOMAS et SCHIRGER.

. Il s'agit essentiellement d'un syndrome akinetohypertonique survenant tardivement pendant les troisième ( 5-7-8) ou cinquième ( 1-2-3) années d'évolution de la maladie. Dans deux cas ( 1-2) il est intense et directement responsable des troubles de la marche. Dans trois cas ( 3-7-8) il reste limité à une hypertonie plastique à l'examen. Dans un cas (5) il prédomine sur un hémicorps.

. Le tremblement des extrémités ressenti par la moitié des malades est toujours modéré et atypique s'observant plutôt lors du maintien d'une attitude ( 1-5) qu'au repos complet (2).

. Ce syndrome parkinsonien rend compte des troubles de l'écriture (1-2-5) et de la monotonie de la voix (1-3-5) observés dans la moitié des cas ou de la maladresse manuelle signalée dans un cas (5).

- L'atteinte pyramidale est présente dans quatre de nos cas et l'hyperreflexivité représente le symptôme le plus fréquent ( 84%) pour THOMAS et SCHIRGER.

. au début il s'agit essentiellement d'un syndrome irritatif avec hyperreflexivité prédominant aux membres inférieurs (3-5) ou généralisée ( 2-7) et plus rarement signe de Babinski (2-7) mais sans déficit moteur. Dans trois cas (2-3-5) le dépistage est tardif , 2 à 4 ans après le début clinique. Dans un cas (7) l'hypertonie spastique est partiellement responsable des troubles de la marche révélateurs de l'affection.

. chez deux de ces mêmes malades un syndrome pseudo-bulbaire responsable de dysarthrie paretique et de fausses routes alimentaires s'installe au cours des troisième (7) et sixième (2) année d'évolution.

- L'atteinte cerebelleuse est retrouvée dans deux cas réalisant un syndrome essentiellement statique prédominant aux membres inférieurs. Dans un cas (2), il apparaît tardivement au cours de la cinquième année d'évolution et reste asymptomatique.

Dans l'autre cas (7), il inaugure la maladie, rend compte en association avec le syndrome pyramidal des troubles de la marche et s'enrichit tardivement d'un élément cinétique.

- L'atteinte du motoneurone peripherique est fréquente , l'hypo ou l'areflexie achilléenne étant notée dans la moitié des cas. Chez un malade (8), ce symptôme reste isolé. Chez deux autres malades (1-2), il n'est qu'un élément d'une neuropathie périphérique motrice prédominant longtemps aux membres inférieurs s'accompagnant de paresthésies intenses puis d'amyotrophie et de fasciculations du quadriceps (1-2) ou de la langue (2), fasciculations signalées chez de rares malades de THOMAS et SCHIRGER. Mode de revelation très atypique de la maladie dans le premier cas, elle entraîne une sensation d'engourdissement des membres avec syndrome des jambes sans repos ( NICK 137 - MARTIN cas n°4125)

Dans le deuxième cas, elle est beaucoup moins intense et n'apparaît qu'au cours de la troisième année d'évolution.

- Les anomalies pupillaires sont rares, une anisocorie étant présente chez une seule malade (5). Nous n'avons pas retenu de syndrome de Claude Bernard Horner trouvé dans neuf cas par THOMAS et SCHIRGER , ni d'atrophie irienne.

- L'atteinte intellectuelle au sens propre n'a pas été observée.

. des troubles psychiques contemporains du début de l'affection ont été notés avec accès délirants sur fond d'anxiété permanente chez le cas n°1, apathie chez le cas n°3 et tendance dépressive chez le cas n°5.

. le sommeil est perturbé chez deux malades avec insomnie nocturne (1) ou diminution de l'activité onirique (2) mais sans troubles de la vigilance ou du rythme respiratoire comme l'ont décrit BANNISTER et OPPENHEIMER ( 8), LOCKWOOD (118) et CASTAIGNE (40).

- Aucun malade ne s'est plaint de troubles sensoriels.

### C) Valeurs des examens paracliniques

1. Les examens explorant le dysfonctionnement autonome non cardio vasculaire: permettent d'affirmer l'ubiquité de la dégénérescence. Mais la localisation lésionnelle dans ces systèmes n'est pas obligatoirement superposable à celle de l'arc baroreflexe en raison d'une organisation différente des fibres nerveuses et de leurs médiateurs.

#### a) l'étude de la sudation

- certains procédés étudient la réponse sudorimotrice médiée par les fibres sympathiques efferentes à transmission cholinergique.

. la réponse à la stimulation électrique directe par iontophorèse ( IBRAHIM 99) ou la biopsie cutanée ( ROESSMANN 150) affirme l'intégrité des glandes sudoripares.

. la stimulation réflexe est plus habituelle :

- l'élévation de la température centrale de 1° C par une source de chaleur rayonnante explore le fonctionnement des centres thermorégulateurs hypothalamiques et de l'arc efferent sympathique. La sudation est appréciée par une poudre réactive à la sueur ( Quinazarin) appliquée en dehors des zones axillaires largement indépendantes de l'innervation ( JOHNSON et SPALDING 103). Ce test n'a pas été réalisé dans notre étude mais semble intéressant. THOMAS et SCHIRGER peuvent ainsi affirmer un déficit chez 98% de leurs malades avec anhydrose complète dans 51% des cas, régionale dans 40% des cas et localisée dans 7% des cas.

- l'injection IM de pilocarpine ou intradermique d'acetylcholine explore les fibres sympathiques post ganglionnaires ( réflexes d'axones) mais surtout le récepteur cholinergique. Pratiquée chez deux de nos malades sa réponse a été normale comme pour la plupart des auteurs.

- d'autres procédés étudient la réponse vasomotrice thermo-régulatrice médiée par les fibres sympathiques efferentes à transmission adrenergique.

. la thermographie cutanée ne nous semble pas très utile mais reflète par contre les précautions indispensables à prendre avant de vouloir généraliser le déficit autonome ou de tenter de localiser les lésions par analogie entre les différents systèmes. Ainsi chez les mêmes malades l'atteinte des systèmes <sup>sympathiques</sup> sudorimoteur et vasoconstricteur n'est pas superposable: la thermographie est normale dans un cas avec anhydrose régionale (1) et montre au contraire une hypothermie digitale bilatérale dans un cas avec anhydrose hemicorporelle (8) et dans deux cas indemnes de tout trouble de sudation.

. NANDA (135) propose d'étudier l'abaissement de la température cutanée sur la surface vascularisée par l'artère pedieuse après stimulation électrique du nerf surral.

b) l'épreuve des collyres permet d'étudier :

- les fibres sympathiques adrenergiques iridodilatatrices

. les sympathomimetiques directs (phenylephrine) testent l'intégrité des récepteurs.

. les sympathomimétiques indirects (cocaine, ephedrine) testent le tonus basal.

- les fibres parasympathiques iridoconstrictrices par les mêmes procédés directs (métacholine, pilocarpine) ou indirects (anticholinestérasiques: éserine, néostigmine; parasympatholytiques: atropine).

Dans notre série, les fibres parasympathiques sont respectées dans les deux cas étudiés (2-7), le tonus sympathique est diminué dans deux cas (2-7) et normal dans deux cas (1-8).

c) d'autres épreuves sont réalisées (CHOKROVERTY 42) recherchant :

- les anomalies urogénitales d'origine sympathique (atonie du sphincter <sup>interne</sup> de l'urètre en cystoscopie, éjaculation rétrograde).

- les anomalies digestives motrices et sécrétoires d'origine parasympathique (radiographies de l'oesophage, étude de la sécrétion gastrique).

2. les examens neurologiques standard

. chez tous nos malades explorés, les radiographies du crâne, la scintigraphie cérébrale et le LCR sont normaux comme dans l'étude de référence. La PEG pratiquée chez un seul patient (2) est normale. Elle révélait une atrophie diffuse dans deux des sept cas explorés par THOMAS et SCHIRGER.

. l'EEG en décubitus est normal dans quatre cas et montre un ralentissement du rythme de base dans un cas (3). THOMAS et SCHIRGER trouvent à l'opposé des perturbations basales chez la moitié de leurs malades.

. l'électromyogramme pratiqué chez cinq malades (1-2-3-5-7) nous paraît très intéressant pour affirmer la diffusion du processus dégénératif car il révèle dans tous les cas et même en l'absence de neuropathie clinique (3-5-7) des signes discrets d'atrophie neurogène périphérique prédominant aux membres inférieurs. On note également chez le premier patient des signes d'atteinte de corne antérieure avec fasciculations et potentiel de grande amplitude et dans trois cas (1-2-7) une diminution légère des vitesses de conduction motrice. De telles anomalies EMG sont retrouvées dans un quart des cas de THOMAS et SCHIRGER.

. l'étude réflexologique revêt le même intérêt en nous permettant d'affirmer dans trois cas l'existence d'un syndrome pyramidal masqué par les syndromes parkinsoniens (2-5) ou cérébelleux (7).

#### D) Tableau évolutif

1. Le début est généralement monosymptomatique :

- les manifestations dysautonomiques sont le plus souvent révélatrices dans notre étude ( quatre cas), le tableau débute

. dans deux cas (2-5) par une incontinence urinaire précédant les signes neurologiques essentiellement extrapyramidaux de deux à trois ans et le syndrome postural de trois à cinq ans.

. et dans deux cas (3-8) par un syndrome postural restant au premier plan de la scène clinique, devançant les autres signes dysautonomiques et le syndrome parkinsonien de deux à quatre ans.

Ce mode de début est également le plus fréquent pour THOMAS et SCHIRGER, les manifestations neurologiques survenant après un délai moyen superposable ( 4 ans).

- l'atteinte neurologique initiale est plus rare. Chez deux de nos malades, des troubles de la marche et de l'équilibre en rapport avec une neuropathie périphérique atypique (1) ou un syndrome cérébello-spasmodique (7) ouvrent la scène clinique précédant de deux à cinq ans les signes extrapyramidaux et posturaux.

Ce mode de début, de même que l'association d'emblée des syndromes neurologiques et posturaux, apparaît encore plus rare (9%) pour THOMAS et SCHIRGER , les manifestations posturales apparaissant pour ces auteurs dans l'année suivante donc plus précocément.

## 2. A la période d'état :

- quatre au moins des six systèmes ( neurologique, postural, vésical, intestinal, génital et sudoral) sont atteints chez quatre de nos malades et chez 80% de ceux de THOMAS et SCHIRGER. L'atteinte reste limitée à trois systèmes dans deux cas (1-5).

- comme dans l'étude de THOMAS et SCHIRGER, la progression du tableau neurologique se fait de façon "ordonnée", commençant simultanément dans plusieurs des trois ensembles moteurs pyramidaux, extrapyramidaux ou cérébelleux (2-5-7) ou uniquement dans l'un d'entre eux (1-3-8). L'aggravation est continue dans quatre cas avec accentuation symétrique des différentes atteintes initiales et adjonction de signes déficitaires d'autres voies.

Dans deux cas (3-8), l'atteinte neurologique se limite à la seule voie extra pyramidale. BONDUELLE (26) a de même signalé l'évolution isolée depuis trois ans d'un syndrome cérébelleux statique apparu sept ans après les premières manifestations posturales et CASTAIGNE (40) l'évolution concomitante pendant quatre ans d'un syndrome cérébelleux cinétique et de signes dysautonomiques. Enfin sur dix cas d'hypotension orthostatique idiopathique avec signes neurologiques BANNISTER (9) retient un cas avec syndrome pyramidal isolé.

- si l'on applique la classification anatomo-clinique proposée par BANNISTER et OPPENHEIMER (8) :

. deux malades (3-8) répondent au sous type I, la dysautonomie s'associant uniquement à des signes parkinsoniens et apparaissant en moyenne plus tardivement (58 ans dans notre étude et 65 ans dans celle de BANNISTER et OPPENHEIMER).

. quatre malades (1-2-5-7) répondent au sous type II avec atteintes neurologiques multiples et invalidantes, d'apparition plus précoce en moyenne (56,5 ans dans notre série et 49 ans dans celle de BANNISTER et OPPENHEIMER).

### 3. Pronostic

- tous les malades de notre étude sont en vie, la durée moyenne d'évolution étant actuellement de cinq ans (2 à 7 ans) depuis le début clinique et de 3 ans (2 à 5,5 ans) depuis l'apparition des signes neurologiques. Les malades correspondant au

type II (4cas) sont aggravés, trois d'entre eux par l'accentuation du syndrome parkinsonien, le quatrième (5) par l'accentuation du syndrome postural. Les malades du type I (2 cas) sont améliorés, le traitement réduisant l'hypotension orthostatique et le syndrome parkinsonien restant très modéré. Ceci confirme la différence du pronostic sur le plan fonctionnel suggérée par BANNISTER et OPPENHEIMER (8).

- THOMAS et SCHIRGER dont l'étude s'est étalée sur 17 ans ont observé 60% de décès et 32% de survivants, 8% des malades étant perdus de vue. La mort, indépendante du sexe, est survenue en moyenne 7 à 8 ans ( 2 à 19 ans) après le début symptomatique de la maladie et quatre ans ( 1 à 9 ans) après le début des manifestations neurologiques. Elle est surtout le fait de complications infectieuses de décubitus. Exceptionnellement elle peut être due à des troubles végétatifs d'origine centrale avec apnée ( LOCKWOOD 118, CASTAIGNE 40, GUILLEMINAULT 86). Les survivants suivis en moyenne depuis huit ans ( 3 à 33 ans) étaient stationnaires dans un tiers des cas, aggravés dans un tiers des cas et améliorés dans un tiers des cas.

## II. ETUDE CLINIQUE ET EVOLUTIVE DES HYPOTENSIONS ORTHOSTATIQUES IDIOPATHIQUES DU TYPE BRADBURY ET EGGLESTON

### A) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

. La fréquence peut apparaitre encore inférieure à celle du groupe précédent à la vue de notre série ( 2 cas) ou du rapport préliminaire de THOMAS et SCHIRGER (180) qui recueillent 7 cas contre 23 cas de syndrome de Shy et Drager. Cette repartition est en fait vraisemblablement liée au recrutement particulier essentiellement neurologique.

DAVIDSON et MORGAN (54) reprenant en 1976 84 cas d'hypotension orthostatique apparemment primitive publiés dans la littérature de 1928 à 1971 en excluant les series de THOMAS et SCHIRGER (57 cas) et de SCHATZ ( 156) (15 cas), constatent que la majorité des malades n'ont pas d'atteinte neurologique (49 patients soit 58% des cas).

. d'après cette même étude la répartition selon le sexe est identique au groupe précédent avec 75% d'hommes. Notre série très restreinte comprend au contraire uniquement des femmes.

. l'âge de début estimé de la maladie nous semble beaucoup moins constant variant de 51 à 77 ans (moyenne 64 ans) dans notre rapport et d'environ 13 ans à 73 ans (moyenne 44 ans) dans les 5 cas de KONTOS (108).

. le délai entre les premières manifestations cliniques et l'hospitalisation est également plus variable s'étalant de zéro à 10 ans pour nos deux malades et de six mois à plus de quarante ans pour ceux de KONTOS. Mais pour DAVIDSON et MORGAN (54), l'âge moyen au moment de l'hospitalisation est identique à celui des cas avec signes neurologiques.

## B) ANALYSE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Elles se limitent à une atteinte <sup>exclusive</sup> du système nerveux autonome incluant de façon isolée ou associée les cinq mêmes systèmes que précédemment (postural, vesical, intestinal, genital et sudoral) sans aucune originalité symptomatique.

Les manifestations oculaires, seuls signes neurologiques objectifs pouvant être rencontrés, témoignent également d'une atteinte autonome.

- Le syndrome postural est ici toujours révélateur et domine le tableau clinique:

. dans l'un des cas (6) des lipothymies avec étourdissements ou chute sans PC surviennent lors du lever matinal et de la marche prolongée et précèdent d'une dizaine d'années la première syncope orthostatique favorisée par l'alitement hospitalier.

. dans l'autre cas (4) la révélation est brutale de type ictale avec syncope orthostatique initiale s'accompagnant d'un déficit neurologique transitoire et se reproduisant ensuite à chaque tentative de lever.

- Les autres signes dysautonomiques restent toujours au second plan :

. une anhydrose généralisée est notée chez nos deux malades; asymptomatique et très ancienne dans un cas (4), elle est dans l'autre cas (6) contemporaine de la révélation clinique et se traduit pendant dix ans par une intolérance à la chaleur avec accès de suffocation et absence de sudation lors d'épisodes fébriles intercurrents.

. des troubles vésicaux à type d'urgence mictionnelle ont précédé le début de l'affection chez une malade(4), une incontinence urinaire se révélant quelques mois plus tard.

. un syndrome de Claude Bernard Horner unilatéral est noté à l'examen dans un cas (6).

. nous n'avons pas retenu de dysfonctionnements genital ou anal signalé chez deux malades de KONTOS (108) et chez le malade de PONT (143).

### C) APPORT DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

le bilan pratiqué dans un seul cas (4) amène peu de renseignements discriminatifs

- les radiographies du crâne, la scintigraphie cérébrale, l'EEG en décubitus et le LCR sont également normaux.
- les tests explorant les fonctions autonomes sont perturbés de la même façon pour les différents auteurs: anhydrose pour LOVE (119) et HEDELAND (88), diminution du tonus sympathique pupillaire et sphinctérien pour NANDA (135).

### D) TABLEAU EVOLUTIF

1. Le début de la maladie se fait donc par un syndrome postural d'apparition et d'évolution variable :

- soit brutal et permanent (cas n°4) comme chez les malades de BRADBURY (31) cas n°2 et de HUGHES (96) cas n°7.
- soit progressif et intermittent (cas n°6) comme chez le malade de PONT (143) qui, au cours des 17 années précédant l'admission avait fait une cinquantaine de syncopes brèves survenant par périodes entrecoupées de calmes. DAVIDSON et MORGAN (54) signalent un cas avec remission prolongée pendant 33 ans .

#### 2. Pronostic

- . certains auteurs comme CHOKROVERTY (42) pensent que des signes

neurologiques peuvent se développer ultérieurement et ne se-  
parent donc pas du point de vue évolutif ce type d'hypotension  
orthostatique primitive du syndrome de Shy et Drager. De même  
BANNISTER et OPPENHEIMER (8) les classent dans leur type I  
comprenant les formes associées au seul syndrome parkinsonien.

. d'autres auteurs ( THOMAS et SCHIRGER(180,)ZIEGLER (194),  
HUGHES (96), DAVIDSON (54) ) en font comme nous un groupe clini-  
que distinct en soulignant que la symptomatologie posturale est  
généralement très ancienne au moment de l'hospitalisation et  
dépasse nettement le délai moyen d'apparition des signes neuro-  
logiques. Lors de leur étude rétrospective sur 84 cas de la lit-  
térature, DAVIDSON et MORGAN signalent que 15 malades (18%)  
survivaient déjà depuis plus de 10 ans au moment du diagnostic  
clinique et que parmi ceux ci pratiquement tous (12) n'avaient  
aucune atteinte neurologique. Cette dernière était très discrète  
dans deux cas et un seul patient avait un syndrome extrapyramidal.

Ainsi le pronostic leur paraît meilleur tant sur le plan fonction-  
nel du fait de l'absence d'invalidité liée à la symptomatologie  
neurologique que sur le plan vital. Pour HUGHES la moyenne de  
survie est de six ans contre trois ans pour les formes avec signes  
neurologiques. THOMAS et SCHIRGER ont observé deux décès après  
une longue évolution, leurs cinq survivants tout comme les qua-  
tre malades de ZIEGLER ayant une symptomatologie stable et peu  
invalidante depuis des années. Sur ce point notre étude est con-  
tradictoire avec dans un cas (6) une évolution lente et peu in-  
validante sur dix années et dans l'autre cas ( 4) une évolution  
très rapide avec impotence fonctionnelle totale et décès six mois  
après le début clinique sans apparition de signes neurologiques  
néanmoins.

### III. CONCLUSION

- En définitive on peut isoler deux formes symptomatiques et  
évolutives d'hypotension orthostatique primitive :

. dans un premier type peut être moins fréquent ( 42% d'après DAVIDSON) les signes dysautonomiques sont associés à une atteinte neurologique généralisée et le pronostic est sévère tant sur le plan fonctionnel que vital.

. dans un deuxième type représentant une certaine majorité ( 58% des cas), les signes dysautonomiques sont isolés, la survie est beaucoup plus longue avec incapacité fonctionnelle moindre du fait de l'absence d'atteinte neurologique.

- Mais s'agit-il de variantes d'une même maladie dégénérative ou de deux entités distinctes, maladie de Shy Drager d'une part et hypotension orthostatique idiopathique d'autre part?

. l'analyse anatomique ne permet pas de résoudre actuellement ce problème nosologique. Dans les deux seuls cas anatomo-cliniques complets d'hypotension orthostatique idiopathique publiés dans la littérature (JOHNSON-ROESSMANN) la rarefaction cellulaire prédomine au niveau du TIL mais n'épargne cependant pas le système nigrostriatal ( avec présence de corps de Lewy à ce niveau). La repartition et le type des lésions les différencie donc des syndromes de Shy-Drager avec atrophie de système multiple ( type II) mais ne permet pas de les isoler dans le sous groupe avec syndrome parkinsonien pur (type I).

Notre vérification anatomique d'hypotension orthostatique idiopathique ne montre aucune atteinte neurologique centrale en dehors d'une discrète dépopulation neuronale dans le noyau dorsal du vague et le cortex cérébelleux. L'atteinte est au contraire plus extensive dans l'observation de SU (177) et il n'y a pas non plus de corps de Lewy. Malheureusement le TIL n'a pas été examiné dans ces deux cas.

. les caractéristiques cliniques identiques en ce qui concerne l'âge, le sexe, le type et l'étendue de la dysautonomie plaident plutôt pour une vue unitaire. Nous verrons que l'analogie des paramètres cardiovasculaires et biologiques dans chaque groupe vont dans le même sens.



CHAPITRE VI  
PHYSIOPATHOLOGIE GENERALE DE L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE

---



Les données anatomiques permettent dans le syndrome de SHY-DRAGER de rattacher l'inadaptation posturale à une interruption de l'arc baroréflexe essentiellement au niveau central et préganglionnaire puisque la perte cellulaire affecte constamment le noyau dorsal du vague( système parasympathique) et le tractus intermédiolatéralis (premier neurone sympathique). Le rôle d'éventuelles lésions associées, afférentes ou efferentes périphériques (atteinte inconstante des ganglions sympathiques) semble secondaire.

Dans l'hypotension orthostatique idiopathique la localisation des lésions sur l'arc réflexe paraît identique d'après les deux seules observations anatomo-cliniques complètes de la littérature (JOHNSON ,ROESSMANN). Notre vérification très incomplète montre également une atteinte parasympathique centrale (dépopulation du noyau dorsal du vague). Cependant pour de nombreux auteurs l'atteinte prédominante ou même exclusive du deuxième neurone post ganglionnaire jouerait le rôle principal.

Enfin les voies noradrenergiques centrales, contrôlant le fonctionnement des centres vasomoteurs sont souvent impliqués actuellement dans la pathogénie des hypertensions neurogènes. Une dégénérescence de ce système peut-elle intervenir dans celle de l'hypotension primitive ?.

- Dans un premier chapitre nous exposerons après un bref rappel physiologique sur la structure de l'arc baroreflexe, les moyens physiologiques et pharmacologiques qui permettent d'affirmer l'atteinte de la régulation nerveuse de la pression artérielle et tentent d'en préciser le siège. Puis nous analyserons les renseignements apportés par l'étude biologique des médiateurs chimiques du système sympathique et des enzymes intervenant dans leur synthèse. Enfin nous essayerons d'aborder l'influence possible des systèmes monoaminergiques centraux en fonction des résultats biochimiques et polygraphiques.

- Dans un deuxième chapitre nous étudierons l'activité du système rénine angiotensine aldostérone, mécanisme endocrinien intervenant dans la régulation de la pression artérielle mais dont l'activation posturale est vraisemblablement contrôlée de façon réflexe par les voies sympathiques efferentes.



# I INTERRUPTION DE L'ARC BAROREFLEXE ET DYSFONCTIONNEMENT DU SYSTEME ADRENO-SYMPATHIQUE

## A.- STRUCTURE PHYSIOLOGIQUE DE L'ARC BARO-REFLEXE ( d'après FAIVRE J.M. (68), SCRIABINE (162), ELGHOZI (65) )

L'arc baro-réflexe joue un rôle prépondérant dans le maintien du niveau tensionnel basal et dans l'ajustement aux variations rapides de pression artérielle telles qu'elles s'observent lors de l'orthostatisme car son délai de réponse est très bref et sa mise en jeu se fait dans la gamme des pressions habituelles.

### 1. LE SYSTEME D'INFORMATION est représenté par :

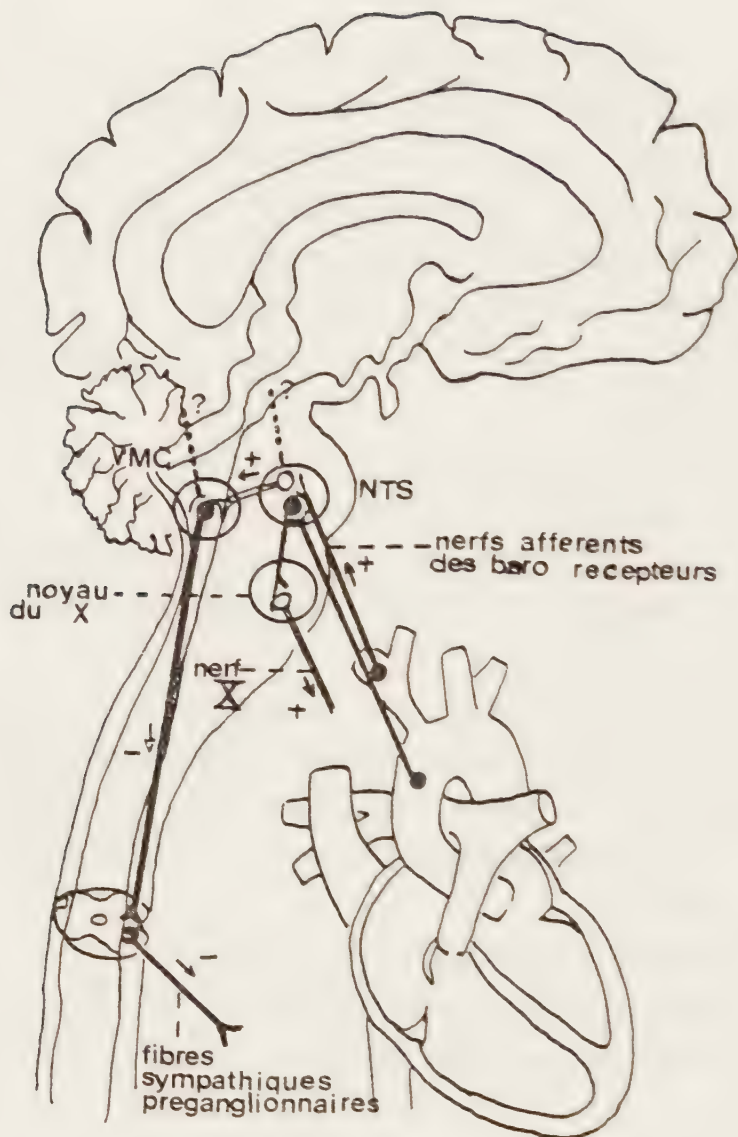
- des mécanorécepteurs siégeant au niveau de la crosse aortique et du sinus carotidien. Ce dernier répondant à des niveaux pressionnels moins élevés aurait pour tâche principale la correction des hypotensions.
- des fibres afférentes myélinisées ou non gagnant le tronc cérébral par le pneumogastrique et le glossopharyngien et se terminant pour 80% d'entre elles dans le noyau du tractus solitaire (NTS) et pour 20% directement dans le noyau réticulaire paramédian (NRPM).

### 2. LE SYSTEME D'INTEGRATION se compose :

- essentiellement de centres bulbaires nécessaires et suffisants pour assurer le contrôle tonique et réflexe des paramètres circulatoires
- de centres hypothalamiques à activité phasique surtout émotionnelle modulant celle des centres bulbaires
- et de centres médullaires accessoires intégrant surtout des informations somatiques.

Les monoamines représenteraient les médiateurs de voies de connexion cardiovasculaires centrales dont les fonctions dépendraient du type de l'amine en jeu :

- l'activité des centres est ainsi modulée en permanence par des neurones noradrenergiques centraux. Un récepteur/présynaptique contrôle à leur niveau la libération de la noradrénaline.
- Le rôle joué par les beta récepteurs reste actuellement imprécis.



SCHEMA N° 13

## STRUCTURE DE L'ARC BARO-REFLEXE

X = vague

NTS = noyau du tractus solitaire

VMC = centre vasomoteur

+ ou - = augmentation ou diminution de l'activité de conduction nerveuse

( d'après VALLOTTON 185 )

. les neurones serotoninergiques centraux interviennent également

a) le centre vasomoteur bulbaire apparait formé de deux zones (Schéma n° 12)

- une zone vasodépressive barodépendante (bradycardie et hypotension) dans la réticulée médio-ventrale comprenant :

+ le noyau du tractus solitaire (NTS) relié par des neurones stimulateurs monosynaptiques au noyau dorsal du vague ou au noyau ambigu?  
et par des neurones inhibiteurs mono ou polysynaptiques au NRPM.

+ le noyau réticulaire paramédian (NRPM) relié par une synapse inhibitrice au centre vasopresseur.

Cette zone vasodépressive serait serotoninergique (noyaux B) et soumise à l'influence facilitatrice des neurones catécholaminergiques centraux.

- une zone pressive baroindépendante dans la réticulée dorsolatérale responsable du tonus automatique et de la cardioaccélération. Cette zone pressive serait adrénergique (noyau A<sub>1</sub>) mais soumise à l'influence inhibitrice des neurones catécholaminergiques centraux.

b) le centre hypothalamique

. il controle directement les centres médullaires et surtout les centres bulbaires.

- de l'hypothalamus postérieur partent des neurones facilitateurs (réponse pressive) du centre vasopresseur et inhibiteurs des zones dépressives baroindépendantes (noyau réticulaire ventral et noyau olivaire inférieur).

Cette zone "pressive" hypothalamique serait soumise à l'influence facilitatrice du faisceau noradrénergique ascendant.

- l'hypothalamus antérieur facilite au contraire le tonus parasympathique (bradycardie) et joue un rôle dans les adaptations posturales à partir d'influx cérébelleux.

. mais il est également sous la dépendance de boucles de rétroaction provenant

du centre vasopresseur bulbaire et inhibitant l'hypothalamus postérieur,

ou directement des afférences barosensibles.

c) le centre médullaire (neurone préganglionnaire dans la colonne latérale de la moelle)

. il est sous l'influence tonique permanente des centres supérieurs, suprabulbaires mais surtout bulbaires, par l'intermédiaire des fibres bulbospinales:

voies inhibitrices serotoninergiques descendantes provenant des groupes  $B_1$  et  $B_2$  et parcourant la colonne dorsolatérale de la moelle.

voies excitatrices <sup>non</sup>adrénergiques issues de l'aire pressive (groupe  $A_1$ ) et parcourant la colonne ventrolatérale de la moelle.

. il existe enfin un contrôle segmentaire local par des neurones courts inhibiteurs dopaminergiques.

### 3. LE SYSTEME EFFECTEUR

. les voies efferentes comprennent

- les neurones vasomoteurs bulbospinaux issus du centre vasomoteur et les fibres sympathiques préganglionnaires quittant la moelle par les racines antérieures et les rameaux communicants blancs et donnant naissance au deuxième neurone dans les ganglions sympathiques (synapse cholinergique).

- les fibres parasympathiques cardiotropes issues du noyau dorsal du vague ou du noyau ambigu? empruntant les nerfs pneumogastriques.

. les effecteurs sont cardiaques (récepteurs bêta) et vasculaires artériolaire et veineux (récepteurs alpha et bêta). A ce niveau les catécholamines médullo-surrénaliennes viennent compléter l'action du sympathique.

### B.- TESTS PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DANS L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE (FIABILITE ET INTERET)

Nos résultats s'accordent avec ceux de tous les auteurs qui notent une altération profonde des deux mécanismes nerveux sympathique et parasympathique contrôlant de manière réflexe le débit cardiaque ( $f_{xVES}$ ) et les résistances périphériques donc la pression artérielle.

#### 1. L'ATTEINTE DU SYSTEME VASOCONSTRICTEUR SYMPATHIQUE

a) est affirmée dans nos huit cas comme dans la totalité de ceux de la littérature par l'existence d'une hypotension posturale immédiate, majeure, systolodiastolique sans réaction tachycardique adaptée et par l'absence de rebond hypertensif en phase V de la manoeuvre de Valsalva.

- BANNISTER (6) objective le premier chez quatre hypotendus orthostatiques dont deux avec signes neurologiques la faillite de la vasoconstriction sympathique tant artériolaire que veineuse; au cours de la dépression pressionnelle (appliquée sur la moitié inférieure du corps et reproduisant la bascule : manoeuvre de succion) il note par pletysmographie :

- l'absence de réduction physiologique des débits sanguins locaux dans l'avant-bras, le tronc et les jambes signant le déficit généralisé de constriction des vaisseaux résistifs artériolaires.

- l'absence de réduction physiologique du volume sanguin de l'avant bras ou même parfois son augmentation, traduisant une vasoconstriction déficiente dans le système veineux capacitif et quelquefois l'activation d'une vasodilatation sympathique cholinergique intacte.

- enfin un stockage sanguin dans le secteur capacitif des membres inférieurs, quantitativement identique à celui du sujet normal, mais se faisant beaucoup plus rapidement du fait de l'abaissement des résistances du système résistif.

- Les études hémodynamiques entreprises par BOTTICELLI (27), CHOKROVERTY (42), MAHOUEAU (122) dans des syndromes de Shy et Drager et surtout par IBRAHIM (97) et MAGRINI (120) dans des cas d'hypotension orthostatique idiopathique confirment ces données préliminaires.

. lors de la bascule l'absence de vasoconstriction joue le rôle essentiel dans la pathogénie de l'hypotension en entraînant une élévation négligeable des résistances artériolaires périphériques (7%, N= 30%) et une stase dans les vaisseaux veineux capacitifs des membres inférieurs (effondrement du volume sanguin cardio pulmonaire de 31% et des pressions veineuse centrale, auriculaire droite, artérielle pulmonaire). Ainsi , malgré une légère accélération cardiaque, le débit cardiaque, le volume d'éjection ventriculaire gauche et le rapport volume d'éjection/ volume cardiopulmonaire s'effondrent respectivement de 36% (N=13%) 47% et 33%. La pression artérielle diminue de 39% pour la systolique et 28% pour la diastolique pour une inclinaison variant entre 35 et 60 degrés (IBRAHIM 97).

. en décubitus la dynamique circulatoire est également altérée par la dénervation sympathique: au niveau vasculaire les résistances artériolaires totales sont élevées et ces vaisseaux ne peuvent s'adapter à une augmentation de flux (altération de la relation flux-pression et HTA possible). Le tonus veineux est anormal avec translation en périphérie de la masse sanguine entraînant une réduction significative du volume cardio-pulmonaire par rapport à un volume sanguin total respecté (90% de la normale).

Surtout les performances cardiaques sont defectueuses. Malgré une fréquence rapide, l'index cardiaque (75% de la normale), le volume et le débit d'éjection ventriculaire gauche sont abaissés. L'indice de contractilité ventriculaire gauche (apprécié par le rapport volume cardio pulmonaire/volume d'éjection ventriculaire) est diminué.

- En résumé, l'hypotension orthostatique primitive résulte d'une faillite du système nerveux autonome qui règle d'une part la vasoconstriction artériolaire et d'autre part le débit cardiaque essentiellement par modulation du retour veineux (veinoconstriction) mais aussi par augmentation de la contractilité myocardique quelque soit la pression de remplissage (déplacement vers la gauche de la courbe de STARLING).

b) la localisation exacte de la lésion sympathique est par contre beaucoup plus difficile et repose sur des tests plus ou moins fiables.

#### - TESTS PHYSIOLOGIQUES

. lorsque la réponse baroréflexe est perturbée, on ne possède pas de moyen pour tester directement le fonctionnement des afférences. Le test à la Lobéline (6 mg IV) antérieurement préconisé n'est pas intéressant car il stimule en fait les chemo et non les baro récepteurs du glomus carotidien et active ainsi par le glosso-pharyngien le centre respiratoire.

On possède par contre quelques moyens d'exploration directe de la voie effectrice. On tourne donc la difficulté en recherchant si d'autres procédés que la baisse de pression aorto-carotidienne permettent d'obtenir des variations de pression artérielle et de rythme cardiaque. Si la perturbation se manifeste également lors

de ces manoeuvres il est vraisemblable que la voie efferente est atteinte bien qu'on ne puisse éliminer une atteinte mixte. Si les réponses sont normales, on est sûr de l'intégrité de la voie efferente et on peut incriminer la voie afférente. Malheureusement ces reflexes vasculaires non médiés par les barorécepteurs ne sont pas très fidèles car d'une part ils sont peu sensibles (quelquefois négatifs chez le sujet normal), d'autre part ils peuvent être perturbés par le déficit autonome à un autre niveau ou plus tardivement que la voie baroréflexe (de même que les méthodes testant l'intégrité des autres fonctions autonomes) et enfin ils ne sont pas totalement spécifiques de la voie efferente. Certains dépendent d'afférences somatiques théoriquement respectées dans l'hypotension orthostatique primitive en l'absence de troubles cliniques de sensibilité (test au froid, test au chaud, par source calorique locale, test veinoconstricteur par inspiration profonde.) D'autres court-circuitent ces afférences végétatives mais intéressent les centres (tests au calcul mental, au bruit subit, d'hyperventilation et d'élévation de la chaleur centrale).

. Dans notre étude, et compte tenu des réserves formulées, nous pouvons retenir chez nos sept malades explorés (3 excepté) comme la majorité des auteurs (IBRAHIM 99, BANNISTER 9)

- une atteinte essentiellement ou exclusivement EFFERENTE dans cinq cas, quatre avec et un sans signes neurologiques.

- une atteinte AFFERENTE et/ou CENTRALE dans deux cas, l'un avec (5) et l'autre sans (6) signes neurologiques.

Certaines réponses paradoxales seraient liées à la mise en jeu du système sympathique cholinergique parfois respecté.

#### - TESTS PHARMACOLOGIQUES

- Dans nos sept cas ainsi explorés (6 excepté) nous avons observé une réponse pressive après perfusion de Noradrénaline (Levophed<sup>\*</sup>) permettant d'affirmer l'intégrité des récepteurs vasculaires.

- Cette poussée tensionnelle sous stimulants alpha directs (Noradrénaline, Phényléphrine, Méthoxamine) apparaît d'après les courbes dose-effet beaucoup plus importante que celle observée chez les sujets normaux tant dans le syndrome de Shy et Drager (CHOKROVERTY 42, MEYER 130, MATHIAS 127) que dans l'

hypotension orthostatique idiopathique (KONTOS 108, CORDER 49). Deux phénomènes vraisemblablement intriqués interviennent pour expliquer cette réponse exagérée en décubitus, ne se maintenant cependant pas à la bascule :

- . l'hypersensibilité de dénervation est communément admise par application aux récepteurs alpha de la loi de CANNON; au niveau effecteur post synaptique (MATHIAS 126) l'inactivation prolongée entrainerait une hypersensibilité du récepteur dénervé au transmetteur auquel il est sensible, soit par une augmentation du nombre de sites récepteurs, soit par une modification fonctionnelle du récepteur (liaison activateur-effecteur).

- . le mauvais fonctionnement des baroréflexes contrebalançant mal l'effet physiologique des tests pharmacologiques est actuellement fréquemment invoqué (MATHIAS 127) pour expliquer :

- soit la réaction hypertensive exagérée observée en dehors de toute stimulation directe des alpha récepteurs lors d'expansion du volume circulant (soluté hypertonique WAGNER 1954; DOGA et 9 alpha fluorohydrocortisone-HICKLER 1959; ADH-WAGNER 1956) ou lors de perfusions d'angiotensine (CHOKROVERTY 42, MEYER 130 et MATHIAS 127 dans le syndrome de Shy-Drager; LOVE 119 dans l'hypotension orthostatique idiopathique).

- soit la réaction hypotensive exagérée sous bêta stimulants artériolaires (Isoprénaline , MATHIAS 127-CORDER 49) ou veinodilatateurs ( trinitrine).

- Certains auteurs (DIAMOND 62, CARONNA 38, KONTOS 108, ZIEGLER 194) essaient de séparer pharmacologiquement les lésions pré et post ganglionnaires .

- . l'hypersensibilité sous alpha stimulants directs ne s'observerait que dans l'hypotension orthostatique idiopathique et témoignerait d'une destruction des neurones sympathiques post ganglionnaires incapables de surcroit de capturer (uptake) la noradrénaline exogène perfusée. Une réponse pressive normale sous alpha stimulants directs et indirects (tyramine) serait constante dans les formes avec signes neurologiques et lésions préférentiellement pré ganglionnaires.

- . Cette hypothèse dont nous reparlerons lors de l'étude des catécholamines périphériques est d'emblée critiquable du fait de

l'hypersensibilité à la noradrénaline fréquemment retrouvée dans les lésions préganglionnaires du syndrome de Shy-Drager (Auteurs sus cités; nous mêmes dans nos deux premières observations) ou même dans des lésions plus centrales (tétraplégiques; MATHIAS 126). En outre DEMANET (58) note dans onze cas quelque soit le type clinique une diminution de la sensibilité à la tyramine IV (abaissement du rapport des index systoliques Tyramine/Noradrénaline) qui n'apparaît donc pas spécifique des seules lésions postganglionnaires.

## 2. L'ATTEINTE DU SYSTEME CARDIOMODERATEUR PARASYMPATHIQUE

a) De nombreux auteurs ( HICKLER 92, HEDELAND 88, IBRAHIM 97, BANNISTER 9, NANDA 135 , MATHIAS 127) admettent qu'une accélération cardiaque modérée mais totalement inadaptée à la profondeur de la chute pressionnelle peut se voir lors de la bascule ou de l'exercice quelque soit le type d'hypotension orthostatique primitive. Cette tachycardie, réfutant le dogme de la fixité absolue du pouls, est uniquement liée à la libération d'un tonus vagal résiduel puisque NANDA ne l'observe plus sous atropine. La classification pratique de THULESIUS (182) séparant les formes asympathicotoniques et sympathicotoniques légères doit être modifiée. Il s'agit toujours d'hypotensions asympathicotoniques mais plus ou moins parasympathicotoniques selon le stade de dégénérescence.

Ainsi dans notre étude, l'insuffisance de la tachycardie lors de l'orthostatisme et de la phase III de la manoeuvre de Valsalva, l'absence de bradycardie sous compression sino carotidienne et surtout sous hypertension induite par la noradrénaline exogène signe chez nos huit malades une atteinte plus ou moins profonde en un point quelconque de l'arc réflexe parasympathique.

- cinq malades ( quatre avec et un sans signes neurologiques) sont asympathicotoniques a parasympathicotoniques avec tachycardie basale par defreinction et absence d'accélération orthostatique ( inférieure ou égale à 15/mn)

- trois malades ( deux avec et un sans signes neurologiques) sont asympathicotoniques légèrement parasympathicotoniques avec rythme cardiaque plus lent en décubitus et accélération posturale supérieure à 15/mn.

b) la localisation exacte du déficit parasympathique est extrêmement difficile mais semble superposable à celle du déficit sympathique puisqu'elle intéresse toujours au minimum la voie efferente. Si la compression oculaire explorant centre et efferences est peu utile car peu sensible, les tests pharmacologiques semblent par contre très fiables :

- le test à l'atropine permet d'affirmer chez six des sept malades explorés (3 excepté) un déficit avancé de la voie efférente ( 5 cas avec, un cas sans signe neurologique). La tachycardie observée chez le dernier malade sans signes neurologiques présentant également l'accélération orthostatique la plus marquée signe un respect au moins partiel de cette voie.

- la perfusion d'Isoprotérenol (CORDER 49) confirme la dénervation parasympathique cardiaque en induisant une tachycardie exagérée, soit par absence de réaction antagoniste, soit par hyperréactivité des bêta récepteurs.

### 3. EN CONCLUSION

a) l'hypotension orthostatique primitive asympathicotonique résulte d'une faillite des deux systèmes sympathique vasoconstricteur et parasympathique cardiomodérateur.

Les tests physiologiques et pharmacologiques plaident pour une localisation lésionnelle prédominant sur les voies efferentes:

. pour le système sympathique ils s'accordent donc avec les données anatomiques, mais ils ne permettent pas de différencier les deux types cliniques avec ou sans signes neurologiques ni de les rapporter à des atteintes exclusives respectivement pré et post ganglionnaires.

. le dysfonctionnement des voies vagales à destinée cardiaque, seules explorables sélectivement, est peut être uniquement secondaire à l'atteinte centrale du noyau dorsal (constante anatomiquement quelque soit le type d'hypotension orthostatique primitive)

b) l'atteinte dysautonomique étendue prouvée par ce bilan paraclinique individualise ces hypotensions orthostatiques essentielles de certaines formes neurologiques secondaires, où l'atteinte est exclusivement sympathique.

Nous avons eu l'occasion d'étudier selon le même protocole une hypotension orthostatique majeure par tumeur du tronc cérébral (hemangioblastome) avec décès dans les suites postopératoires immédiates (Madame CAMOZ-Raymonde 55 ans, Service Pr SCHOTT-Pr TRILLET).

La faillite du système sympathique était analogue à celle observée dans nos huit observations avec un effondrement tensionnel systolique de 50 mm Hg lors du passage couché-assis et une hypotension systolique paradoxale de 5 mm Hg sans modification de la diastolique en phase V du Valsalva (respect du sympathique vasodilatateur cholinergique?). La négativité du test au froid ( $\Delta$ PA Syst.=0;  $\Delta$ PA Diast.=+5 mm Hg) suggérerait une dégénérescence efferente surajoutée à l'interruption centrale de l'arc réflexe. La voie réflexe afférente, le centre cardiomodérateur et les efferences parasympathiques étaient par contre respectées comme en témoignent les résultats suivants, significativement différents de ceux de nos observations:

- bradycardie d'HIC (68/mn) s'annulant sous perfusion de Mannitol (124/mn); la levée totale du frein vagal rapportée à l'hypotension de décubitus empêchant alors toute accélération supplémentaire en position assise (124/mn)

- accélération cardiaque de 28/mn en phase III du Valsalva (64 à 92) et de 60/mn (115 à 175) sous atropine IV (1 mg=0,02 mg/kg)

- bradycardie réflexe de 8/mn sous compression oculaire (68 à 60) de 6/mn sous massage sinocarotidien (63 à 58) et surtout de 57/mn (125 à 68) sous Levophed élevant la pression systolique de 56 % (+ 65 mm Hg) et diastolique de 42% (30 mm Hg)

#### C.- DOSAGES DES CATECHOLAMINES PERIPHERIQUES ET DE L'ACTIVITE DOPAMINE BETA HYDROXYLASE DANS L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE.

Les études hémodynamiques ont confirmé l'atteinte de l'arc réflexe baro-récepteur et en particulier de la voie efferente sympathique expliquant ainsi par un mécanisme neurogène la faillite de la vasoconstriction tant artériolaire que veineuse responsable de l'absence d'adaptation posturale.

Il était donc utile d'étudier les modifications basales et sous stimulations diverses des catécholamines.

### 1. LES DOSAGES DE LA NORADRENALINE

sont les plus intéressants car cette amine est synthétisée et stockée en majeure partie dans les neurones post ganglionnaires sympathiques, la contribution au pool urinaire de la médullo surrénale étant négligeable et la barrière hémoméningée empêchant le passage sanguin de la noradrénaline synthétisée dans le cerveau et dans la moelle.

#### a) COMPARAISON DE NOS RESULTATS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

- les valeurs basales nous paraissent difficilement interprétables et les avis des différents auteurs sont contradictoires.

. dans notre étude l'élimination urinaire par 24 heures est en moyenne normale et nous ne notons pas de différence entre les deux groupes de malades avec ou sans signes neurologiques . Des résultats identiques sont trouvés par CHOKROVERTY (42), THAPEDI (179) EVANS (67), GUARD (85), SCHOBBER (160) et MEYER (130), KOCHAR (107) dans des syndromes de Shy et Drager et par LOVE (119) et ANNAT (3) dans des cas d'hypotension orthostatique idiopathique.

L'excrétion journalière de noradrénaline apparaît par contre réduite dans les cas d'hypotension orthostatique primitive de LUFT et VON EULER (1953), de BARNETT (1955) et de HICKEL (1959). Cette diminution est retrouvée dans les formes associées à des signes neurologiques ( HEDELAND 88, DIAMOND 62) comme dans celles sans signes neurologiques (GOODALL 77, HEDELAND 88, ANNAT 3, NANDA 135 et CORDER 49).

. le débit urinaire de noradrénaline en décubitus est extrêmement variable dans nos six observations avec signes neurologiques et est légèrement élevé dans nos deux cas sans signes neurologiques. A l'opposé HEDELAND (88) constate une diminution du débit urinaire de noradrénaline dans son cas d'hypotension orthostatique idiopathique.

. le taux plasmatique de noradrénaline en décubitus est diminué chez nos deux malades avec séméiologie parkinsonienne isolée et est élevé dans un cas sans signes neurologiques.

BANNISTER (9) trouve de même chez dix malades avec signes neurologiques (9 syndromes de Shy-Drager et 1 syndrome parkinsonien) des taux significativement plus bas que ceux de quatre témoins.

A l'inverse pour ZIEGLER (194) les taux sont normaux chez six patients avec signes neurologiques et abaissés chez quatre patients sans signes neurologiques.

Enfin CRYER (52) trouve des taux normaux dans ses deux groupes de malades ( 3 sans signes neurologiques, 2 avec signes parkinsoniens), tout comme ANNAT (3) dans son cas d'hypotension orthostatique idiopathique.

- les résultats des épreuves dynamiques

sont beaucoup plus homogènes et prouvent l'existence d'un déficit noradrénergique lors de stimulations diverses:

. lors du passage en orthostatisme la concentration plasmatique totale en catécholamines chez les sujets sains augmente rapidement et presque exclusivement par augmentation des taux de noradrénaline qui doublent en cinq minutes et s'élèvent encore après quelques minutes d'exercice ( CRYER 51). La noradrénalinurie s'élève physiologiquement dans les mêmes proportions (JUCHMES 104)

+ les taux plasmatiques de noradrénaline ne s'élèvent pas chez nos malades avec ou sans signes neurologiques. Les mêmes constatations sont faites par BANNISTER (9) après dix minutes de bascule chez ses dix malades avec déficit neurologique et par ANNAT (3) et NANDA (135) dans leurs cas d'hypotension orthostatique idiopathique. De même CRYER (52) et ZIEGLER (194) notent une absence totale de réponse après 5 à 10 minutes de station debout et après effort tant dans un groupe que dans l'autre.

+ le débit urinaire de noradrénaline ne s'élève également pas chez nos malades avec ou sans signes neurologiques. Le même résultat est rapporté dans les cas d'hypotension orthostatique idiopathique de BOZOVIC (30) et de HEDELAND (88) après respectivement une et deux heures de bascule.

. sous hypoglycémie la décharge surtout médullosurrénalienne de noradrénaline étant faible et variable chez les sujets sains (débit urinaire multiplié par 1,6 pour CRYER(51), il est difficile de tirer des conclusions pour nos malades qui répondent physiologiquement dans deux cas seulement, l'un avec et l'autre sans signes neurologiques.

HEDELAND (88) n'observe aucune stimulation dans ses deux cas avec et sans signes neurologiques, de même que BOZOVIC (30) et ANNAT(3) dans leurs cas d'hypotension orthostatique idiopathique.

# b) NATURE EXACTE ET LOCALISATION DU DEFICIT NORADRENERGIQUE

la diminution basale de la noradrénaline circulante ou de son excrétion urinaire trouvée par certains auteurs et surtout l'absence d'augmentation posturale pourrait correspondre au niveau neuronal à des mécanismes différents survenant de façon isolée ou associée:

- soit déficit de la biosynthèse de la noradrénaline
- soit diminution de sa libération
- soit aberration de son métabolisme exogène ou endogène .

- dans les hypotensions orthostatiques primitives sans signes neurologiques la lésion anatomique pourrait prédominer sur le neurone adrénergique post ganglionnaire?

. la diminution quantitative de la synthèse de noradrénaline par réduction du nombre des unités fonctionnelles sympathiques est le mécanisme généralement invoqué.

- GOODALL et Coll. ont étudié en 1967 (77) et 1968 (78) sept cas d'hypotension orthostatique idiopathique présentant une diminution de l'élimination urinaire journalière de noradrénaline.

+ par injection intraveineuse de noradrénaline marquée au C<sub>14</sub> chez cinq malades ils ont apprécié la capacité à métaboliser cette hormone: l'élimination urinaire fractionnée était légèrement ralentie par rapport à celle des témoins permettant d'éliminer un hypercatabolisme périphérique ou à l'inverse une recapture très accélérée. Les métabolites urinaires qualitativement normaux suggéraient une activité enzymatique normale (MAO et COMT).

+ puis ils prouvèrent le déficit de la biosynthèse en observant, après perfusion d'un précurseur marqué de la noradrénaline (3 hydroxytyramine ou dopamine) chez trois de ces mêmes malades, une réduction très importante de l'élimination urinaire de la noradrénaline et du VMA marqués.

+ en se référant aux données anatomiques de l'un des cas étudiés présentant une raréfaction neuronale avec infiltration amyloïde préganglionnaire et ganglionnaire sympathique et en raison du même comportement expérimental des autres malades, les auteurs postulent que dans tous les cas d'hypotension orthostatique idiopathique, la diminution de la biosynthèse de la noradrénaline est liée à la réduction du nombre d'unités fonctionnelles sympathiques impliquées dans cette synthèse.

Il n'y aurait pas de déficit enzymatique au sens strict bien que la diminution quantitative de la MAO intraneuronale puisse rendre compte du léger ralentissement du métabolisme.

- KONTOS et Coll. (108) ont objectivé par biopsie musculaire chez leurs cinq malades, l'absence d'immunofluorescence caractéristique de la noradrénaline dans les terminaisons nerveuses sympathiques au contact des vaisseaux, prouvant comme l'avaient suggéré GOODALL et Coll. que la déplétion en neurotransmetteur est liée à une dégénérescence des neurones sympathiques post ganglionnaires incapables de synthétiser, stocker ou libérer la noradrénaline à l'état basal et sous stimulations diverses.

- ZIEGLER et Coll. (194) se basent sur ces constatations anatomiques pour tenter d'isoler biochimiquement le groupe des hypotensions orthostatiques idiopathiques caractérisé selon eux par

- . des taux de noradrénaline plasmatiques abaissés en décubitus et ne s'élevant pas à la bascule

- . une absence de réponse pressive aux sympathomimétiques indirects (tyramine)

- . une hypersensibilité de dénervation à la noradrénaline exogène par absence de capture neuronale.

- . le défaut de libération de noradrénaline au niveau de terminaisons sympathiques intactes en immunofluorescence est invoqué par NANDA (135) à propos d'une observation avec taux plasmatiques de noradrénaline normaux en décubitus mais s'effondrant en orthostatisme et absence de réponse pressive sous sympathomimétiques indirects (tyramine IV avant et après traitement aux IMAO).

- dans les hypotensions orthostatiques primitives avec signes neurologiques, les lésions anatomiques intéressent essentiellement le tractus intermedio-latéralis de la moelle donc le neurone sympathique préganglionnaire

- . l'absence d'augmentation de la noradrénaline sous stimulation posturale semble due, pour tous les auteurs, à une diminution du nombre des connexions centrales incapables d'activer la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons sympathiques.

- . l'interprétation des taux plasmatiques en décubitus est beaucoup plus variée :

+ pour KONTOS (108) et ZIEGLER (194), les terminaisons sympathiques seraient intactes. Les stocks de noradrénaline périphérique seraient donc normaux et devraient rendre compte d'une noradrénalinémie basale normale, d'une réponse pressive normale à la tyramine exogène et de l'absence d'hypersensibilité lors de l'administration de noradrénaline exogène.

+ pour BANNISTER et Coll. (9) il existe au contraire une relation directe entre l'abaissement de 20% du taux de noradrénaline circulante en décubitus qu'ils ont retenu en moyenne chez leurs dix malades et la réduction moyenne de 20% des neurones pré-ganglionnaires du T.I.L. qu'ils ont observés dans une étude anatomique précédente (BANNISTER et OPPENHEIMER 8).

Pour ces auteurs, cette constatation ne permet cependant pas de localiser avec précision la lésion sur la voie sympathique efférente puisque dans les lésions centrales le même abaissement de la noradrénalinémie a été observé chez des tétraplégiques par MATHIAS (126) et que des résultats contradictoires ont été trouvés dans la dysautonomie familiale de RILEY DAY avec atteinte protubérantielle (diminution analogue pour WESTLAKE, taux normal pour ZIEGLER et LAKE (193)). Enfin dans notre observation personnelle d'hypotension orthostatique secondaire par hémangioblastome du tronc cérébral la noradrénalinémie était au contraire élevée en décubitus...

#### c) EN CONCLUSION

. l'absence d'augmentation adaptée des taux de noradrénaline circulante ou urinaire lors de la bascule est retrouvée dans tous nos cas d'hypotension orthostatique primitive et dans toutes les observations de la littérature confirmant ainsi l'atteinte sympathique. Mais elle ne permet pas de définir le niveau de la lésion (absence de stimulation par atteinte du premier neurone dans les syndromes de Shy-Drager ou absence de réponse par destruction du deuxième neurone dans les cas d'hypotension orthostatique idiopathique?) ni de les individualiser des lésions centrales focalisées tumorales ou dégénératives (RILEY-DAY:ZIEGLER 193).

BANNISTER et Coll. pensent que la réponse à la bascule représente le meilleur et le plus simple moyen d'estimer le nombre de voies efferentes sympathiques intactes. Ces dosages auraient alors un intérêt majeur de dépistage permettant de détecter à un stade précoce une faillite autonome chez des malades sans hypotension posturale mais avec signes parkinsoniens isolés ou avec impuissance et désordres vésicaux.

. l'interprétation des dosages statiques tant urinaires que plasmatiques nous paraît sujette à caution comme en témoignent les résultats contradictoires chez nos malades et dans la littérature. Il nous semble par conséquent impossible d'adopter la classification différentielle de ZIEGLER entre les deux types d'hypotension orthostatique primitive. Les variations observées tiennent peut-être au fait que les dosages ne concernent que la noradrénaline libérée passant dans la circulation et ne sont donc qu'un témoin très indirect de l'activité des terminaisons nerveuses sympathiques?.

## 2. LES DOSAGES DE L'ADRENALINE

permettent d'étudier la sécrétion basale et la réactivité de la médullosurrénale, glande endocrine assimilée à un neurone sympathique post ganglionnaire mais sécrétant essentiellement de l'adrénaline.

a) COMPARAISON DE NOS RESULTATS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE  
- les valeurs basales ne nous paraissent pas plus homogènes que celles de la noradrénaline.

. l'élimination urinaire journalière d'adrénaline et de métadrénaline est dans notre étude à la limite de la normale en moyenne et individuellement chez sept malades (qu'il y ait ou non des signes neurologiques). Elle n'est augmentée de façon significative que chez un seul malade (1) avec syndrome neurologique central

- des résultats identiques sont rapportés dans les formes idiopathiques (GOODALL 77, ANNAT 3) et dans le syndrome de Shy-Drager (GUARD 85, SCHOBERT 160).

- à l'opposé HEDELAND (88) et DIAMOND (62) notent une réduction de l'excrétion journalière dans leurs cas avec ou sans signes neurologiques.

. le débit urinaire d'adrénaline en décubitus nous est apparu normal en moyenne mais très variable individuellement et selon le sexe dans les deux formes d'hypotension orthostatique. HEDELAND trouve là encore une diminution constante.

. Enfin le taux plasmatique d'Adrénaline en décubitus est à la limite supérieure de la normale individuellement et en moyenne quelque soit le type clinique . ANNAT, CRYER (52) et NANDA (135) trouvent des taux normaux dans les deux groupes.

- les résultats des épreuves dynamiques sont moins constants que pour la Noradrénaline.

. la réponse à la stimulation posturale est de toute façon faible chez le sujet sain, l'adréalinémie étant multipliée par 1,65 à la cinquième minute d'orthostatisme (CRYER 51).

Nous n'avons observé aucune élévation de l'Adrénaline urinaire ou plasmatique chez sept de nos huit malades ( 6 avec et un sans signe neurologique). Chez le dernier malade (4) ne présentant pas de signes neurologiques, l'adréalinémie s'élève normalement. HEDELAND, BOZOVIC, ANNAT ne constatent également aucune réponse dans leurs observations d'hypotension idiopathique.

La réponse est au contraire physiologique dans le cas sans signe neurologique de NANDA et dans les observations des deux groupes étudiés par CRYER...

. l'hypoglycémie agissant au niveau central représente le stimulus essentiel pour tous les auteurs, le débit urinaire d'Adrénaline étant normalement multiplié par 5 (CRYER 51).

Deux seulement de nos sept malades explorés (l'un avec et l'autre sans signe neurologique) ont une réponse physiologique. Cependant la dose d'Insuline ordinaire que nous avons administré (1 UI/10Kg) est peut être insuffisante par rapport à celle requise actuellement ( $5U/m^2$ ) pour obtenir une hypoglycémie inférieure ou égale à 0,40 g/l et pour tester correctement la medullo surrénale. Utilisant la même dose d'Insuline par rapport au poids corporel , HEDELAND (dans<sup>1</sup>deux groupes cliniques) , ANNAT et BOZOVIC (dans l'hypotension idiopathique) n'obtiennent également aucune réponse.

## b) NATUR EXACTE ET LOCALISATION DU DEFICIT ADRENERGIQUE

Etant donné les analogies embryologiques entre le système nerveux sympathique noradrénergique et le système médullosurrénalien adrénérurgique il nous paraît logique d'adopter les théories proposées antérieurement :

- . soit théorie lésionnelle dégénérative au niveau préganglionnaire pour les syndromes de Shy-Drager ou au niveau post ganglionnaire (médullosurrénalien) pour les formes sans signes neurologiques ?

- . soit éventuellement théorie fonctionnelle comme l'avait suggéré NANDA dans un cas d'hypotension orthostatique idiopathique.

L'absence de réponse sous stimulation posturale et surtout hypoglycémique signifie pour HEDELAND, reprenant la théorie lésionnelle, que l'atteinte nerveuse dégénérative inclue également la médullosurrénale et ANNAT fait de l'hypoglycémie provoquée un bon test pour affirmer que la lésion responsable de l'hypotension posturale frappe les centres ou les voies éfferentes sympathiques. La réponse physiologique observée par plusieurs auteurs et chez deux de nos malades traduirait un respect au moins partiel des fibres éfferentes et de la médullosurrénale. De même dans notre observation d'hypotension orthostatique secondaire par tumeur du tronc cérébral il existait vraisemblablement un respect du centre adrénalinosecréteur bulbaire expliquant la réponse physiologique à la stimulation hypoglycémique.

Si l'on adopte par contre la théorie fonctionnelle de NANDA , on explique mal pourquoi un trouble isolé de la libération des catécholamines n'intéresse que les terminaisons nerveuses vasculaires et n'affecte pas la médullosurrénale...

## c) EN CONCLUSION

- . Compte tenu des réserves que nous avons formulé quant à la fiabilité de notre méthode, l'absence d'augmentation de l'adrénaline sous hypoglycémie (et accessoirement en orthostatisme) est habituellement retrouvée dans l'hypotension orthostatique primitive et traduit une dégénérescence sympathique extensive intéressant dans le tractus intermedio-latéralis les fibres éfferentes à destinée médullosurrénalienne ou peut être directement la glande elle même dans les formes sans signes neurologiques.

Cependant cette atteinte est moins constante que celle des fibres sympathiques à destinée vasculaire et peut être absente tant dans un type clinique que dans l'autre de même qu'une lésion centrale focalisée peut épargner le "centre adrénalino-sécréteur".

. A l'état basal, les débits urinaires et les taux plasmatiques très variables selon les malades dans chaque groupe clinique (normaux, abaissés mais rarement très augmentés) prouvent l'absence de rôle compensateur du déficit noradrénergique joué par la médullosurrénale même quand elle paraît normalement stimulable. (Par contre dans notre observation d'hémangioblastome bulbaire ces valeurs étaient triplées par rapport aux témoins).

### 3. LES DOSAGES DE LA DOPAMINE BETA HYDROXYLASE

La fraction soluble de cette enzyme, électivement localisée dans les granules des terminaisons sympathiques où elle permet la transformation de Dopamine en Noradrénaline, est libérée par la stimulation nerveuse prolongée (et à un moindre degré par l'ACTH) en même temps que les catécholamines de la médullosurrénale et des nerfs sympathiques, mais est éliminée de la circulation beaucoup moins rapidement que ces dernières.

a) Du fait de la demie vie très longue de la DBH, ses taux sanguins en décubitus seraient un bon reflet de l'activité nerveuse sympathique basale pour certains auteurs.

. ZIEGLER (194) trouve ainsi dans ses dix cas d'hypotension orthostatique primitive avec ou sans signes neurologiques des taux plasmatiques significativement plus bas que ceux des témoins ce qui pour lui confirme le déficit prolongé de la synthèse et de la libération de cette enzyme.

. BANNISTER (9) ne note au contraire aucune différence significative entre dix Shy-Drager et quatre témoins avec une dispersion des valeurs dans chaque groupe.

. KOCHAR (107) trouve des valeurs normales chez quatre hypotendus orthostatiques avec syndrome parkinsonien.

. Nos résultats également dispersés permettent rarement de confirmer la diminution de l'activité sympathique puisque l'activité DBH n'est nettement diminuée que chez deux malades (l'un avec, l'autre sans signes neurologiques) et que la moyenne des valeurs n'est pas significativement différente de celle des sujets normaux (limite inférieure).

b) pour tous les auteurs l'activité dopamine bêta hydroxylase plasmatique est par contre un mauvais témoin des pics d'activité sympathique.

En orthostatisme la DBH augmente de 20% seulement chez le sujet sain pour ZIEGLER (193). BANNISTER ne note aucune augmentation tant chez ses témoins sains que chez ses syndromes de Shy-Drager. Personnellement nous n'avons observé qu'une faible augmentation de l'activité DBH en orthostatisme chez deux malades avec signes neurologiques et une absence constante d'élévation sous hypoglycémie.

c) en conclusion

. la diminution de l'activité dopamine bêta hydroxylase plasmatique en décubitus permet rarement d'affirmer à elle seule la dégénérescence du système nerveux sympathique, car cette réduction est loin d'être constante et significative. Elle ne permet pas non plus de différencier les deux groupes d'hypotension orthostatique primitive ni de préciser le niveau de la lésion.

Dans notre observation d'hypotension orthostatique secondaire par hémangioblastome bulbaire, l'activité dopamine bêta hydroxylase plasmatique était au contraire à la limite supérieure de la normale, s'accordant bien avec une activité médullo-surrénalienne basale élevée.

. l'absence d'augmentation de l'activité dopamine bêta hydroxylase plasmatique sous stimulations posturales et hypoglycémiques, généralement observée dans les deux formes d'hypotension orthostatique primitive, ne permet pas également à elle seule d'affirmer la faillite de la réactivité sympathique ni d'en préciser le niveau lésionnel puisque cette carence est retrouvée chez de nombreux sujets sains et dans les lésions centrales de la dysautonomie familiale (ZIEGLER 193) ou de notre observation de tumeur du tronc cérébral.

. ainsi le dosage de l'activité dopamine bêta hydroxylase plasmatique est le plus souvent décevant et ne reflète pas, en particulier dans le syndrome de Shy-Drager, l'effondrement constant de la DBH ganglionnaire (modérant l'activité sympathique périphérique) prouvé par l'étude histochemique de BLACK et PETITO (21).

## D.- LES PERTURBATIONS NEUROCHIMIQUES CENTRALES DANS L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE .

### 1. L'EVALUATION FONCTIONNELLE DU SYSTEME DES NEURONES NORADRENERGIQUES CENTRAUX.

est intéressante car la distribution des corps cellulaires et des terminaisons nerveuses contenant de la noradrénaline dans le système nerveux central est une raison suffisante pour penser que ces monoamines participent à l'intégration centrale et à la régulation de la pression artérielle systémique.

Les corps cellulaires de ces neurones ont été mis en évidence chez l'animal dans des régions correspondant chez l'homme au bulbe et à la protubérance (groupes cellulaires  $A_1, A_2, A_4$  à  $A_7$ ). Le groupe  $A_6$  correspondant anatomiquement au locus coeruleus contiendrait la plupart des enzymes responsables de la synthèse de noradrénaline dans les terminaisons sympathiques. Ces corps cellulaires projettent par un faisceau bulbo-spinal descendant venu de  $A_1$  et  $A_2$  sur le tractus intermedio-latéralis et par des faisceaux ascendants dorsal et ventral sur le noyau du tractus solitaire, le noyau dorsal du vague et l'hypothalamus.

a) Chez un de nos malades (8), avec syndrome parkinsonien discret et taux d'HVA et de 5 HIAA normaux dans le LCR, l'enregistrement polygraphique montre un hypoéveil cortical. MOURET (133) retrouve expérimentalement les mêmes anomalies après destruction chez l'animal du faisceau dorsal noradrénergique ascendant issu du locus coeruleus et inhibant normalement les noyaux sérotoninergiques intermédiaires et antérieurs du raphé impliqués dans le sommeil lent.

b) D'autre part, l'élimination urinaire journalière du 3 Methoxy 4 hydroxy phenyl glycol (MHPG) est effondrée dans trois des quatre autres cas étudiés avec signes neurologiques centraux (2-5-7), présentant parallèlement une élimination normale des catécholamines d'origine périphérique. L'abaissement du MHPG semble donc refléter le déficit quantitatif de la synthèse des catécholamines et son étendue tant centrale que périphérique. Malheureusement l'importance respective de ces deux compartiments dans la formation du MHPG est impossible à préciser actuellement, la participation cérébrale au pool urinaire variant entre 20 et 70% selon

les auteurs. Dans le syndrome de Shy-Drager, le déficit noradrénergique central ne peut donc être affirmé avec certitude tant que l'on ne dispose pas d'un composé fractionné du MHPG d'origine cérébrale exclusive.

c) En conclusion, dans le syndrome de Shy-Drager, ces résultats indirects et non spécifiques plaident néanmoins pour une dégénérescence des neurones noradrénergiques centraux innervant en particulier les centres vasomoteurs; certains issus de l'aire pressive latérale (noyau  $A_1$ ) contrôlent l'activité du neurone préganglionnaire sympathique, d'autres celle des aires dépressives (noyau du tractus solitaire, noyau dorsal du vague) et hypothalamiques.

## 2. LE SYSTEME DES NEURONES DOPAMINERGIQUES CENTRAUX

est essentiellement localisé au niveau nigro-striatal renfermant 80% de la dopamine cérébrale. Le point de départ est le groupe cellulaire  $A_9$  qui se projette dans le néo-striatum (caudé et putamen). La dopamine cérébrale est essentiellement métabolisée en acide homovanilique (HVA) par l'action conjointe de la MAO et de la COMT. L'HVA dosable au niveau lombaire provient à 90% du métabolisme cérébral.

Dans la maladie de Shy-Drager ce système et surtout le Locus Niger présente une dégénérescence anatomique constante. Nous avons effectivement retrouvé chez trois des six malades avec signes neurologiques un effondrement du taux basal et/ou de renouvellement de l'HVA, corrélé chez deux d'entre eux par une réduction quantitative du sommeil paradoxal et des anomalies qualitatives lors de l'enregistrement polygraphique. Le taux d'HVA du LCR avant et après Probenecid est également diminué dans le cas de SHARPE (164) mais est normal dans celui de SCHÖBER (160).

Dans un de nos deux cas d'hypotension orthostatique idiopathique nous n'avons par contre pas d'explication pour rendre compte de l'effondrement du taux d'HVA après Probenecid sans anomalies conjointes de l'enregistrement polygraphique. NANDA (135) signale également une diminution du taux basal d'HVA remontant sous L. Dopa.

### 3. LE SYSTEME DES NEURONES SEROTONINERGIQUES CENTRAUX

peut être également apprécié par dosage dans le LCR du métabolite terminal de la sérotonine après action de la MAO, l'acide 5 hydroxy indol acétique (5 HIAA).

Les corps cellulaires serotoninergiques sont situés dans les noyaux du raphé à la partie médiane du tronc cérébral et projettent par des faisceaux ascendant vers le cortex et descendant vers la moelle.

. dans cinq de nos six cas avec signes neurologiques le taux de base et/ou de renouvellement du 5 HIAA dans le LCR est normal. Il est effondré dans un seul cas de même que dans celui de SCHÖBER (160). Cet auteur tente d'établir une relation entre le degré d'abaissement du taux basal de 5 HIAA dosé au niveau lombaire (35 à 40% ayant une "origine" médullaire) et l'importance de la perte cellulaire du TIL. Cette relation semble très hypothétique puisque d'une part l'abaissement du 5 HIAA est rare dans cette maladie et d'autre part les corps cellulaires des axones sécrétant de la sérotonine au niveau médullaire sont situés dans le système nerveux central et non dans le TIL.

. dans notre seul cas d'hypotension orthostatique idiopathique exploré, le 5 HIAA est effondré après Probenécid. NANDA (135) trouve au contraire un taux basal normal.

. En conclusion, les neurones serotoninergiques centraux semblent le plus souvent respectés. L'aire sérotoninergique vasodépressive (B) et ses projections bulbo-spinales sur le neurone préganglionnaire sympathique ne seraient donc pas atteintes par le processus dégénératif?

### E.- CONCLUSION

1. L'hypotension orthostatique primitive résulte d'une dégénérescence de l'arc baroréflexe intéressant constamment les systèmes sympathiques et parasympathiques.

. L'atteinte du système sympathique vasoconstricteur prédomine sur la voie efferente et la noradrénaline n'est pas synthétisée ou libérée de façon adéquate sous stimulation.

L'action modulatrice du système nerveux noradrénergique central sur les centres vasomoteurs est peut être altérée et le système sympathique adrénalino sécréteur est le plus souvent intégré dans le déficit autonome.

. L'atteinte du système parasympathique cardiomodérateur semble centrale et efferente.

2. La distinction entre les formes avec ou sans signes neurologiques et la responsabilité des lésions sympathiques pré ou post ganglionnaires pour chacune d'elles nous paraît impossible à établir.

## II RETENTISSEMENT DU DEFICIT ADRENO-SYPATHIQUE SUR LE SYSTEME RENINE -ANGIOTENSINE ALDOSTERONE

Le système rénine angiotensine aldostérone pourrait participer au contrôle physiologique de la pression artérielle en contrôlant la capacité vasculaire artériolaire par l'angiotensine et à moyen ou long terme le volume circulant donc le débit cardiaque par l'aldostérone facteur de rétention sodée. De nombreux auteurs pensent que chez le sujet normal, sa mise en jeu rapide lors de l'orthostatisme se fait essentiellement par un mécanisme nerveux réflexe; des récepteurs atriaux de volume sensible à la baisse pressionnelle liée à la redistribution du volume sanguin circulant transmettraient par voie vagale leurs influx aux fibres sympathiques efferentes. Ces dernières stimuleraient la sécrétion de rénine soit directement au niveau des cellules juxtaglomérulaires, soit par l'intermédiaire du barorécepteur artériolaire répondant à la diminution du débit sanguin rénal liée à la vasoconstriction adrénergique.

### A.- LE SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE

#### 1. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

La biosynthèse, le stockage et surtout la sécrétion de la rénine au niveau de l'appareil juxta glomérulaire rénal dans les cellules myoépithéliales de l'artériole afférente sont contrôlés par différents facteurs :

. Parmi les facteurs intraréniaux, le barorécepteur artériolaire sensible aux variations de tension de la paroi de l'artère glomérulaire afférente joue un rôle primordial contrôlant la sécrétion de rénine en réponse :

- surtout à une modification de pression transmurale par variation du volume sanguin efficace et de la pression artérielle systémique;

- et plus accessoirement aux modifications du tonus artériolaire sympathique ou à des facteurs myogéniques intrinsèques commandant l'autorégulation rénale.

Le rôle du chimiorécepteur tubulaire sensible aux variations de la charge sodée intratubulaire au niveau de la macula densa est vraisemblablement secondaire mais néanmoins intriqué au précédent puisque toute variation de la filtration glomérulaire va modifier la charge sodée tubulaire.

. Parmi les facteurs extraréniaux les facteurs humoraux sont hypothétiques agissant directement sur les cellules juxtaglomérulaires (ADH et Angiotensine II) ou par l'intermédiaire du récepteur tubulaire (concentrations plasmatiques en sodium ou potassium) et le rôle exact du système nerveux autonome et des catécholamines circulantes est très controversé.

- De nombreux auteurs pensent qu'ils moduleraient surtout lors du passage en orthostatisme la libération de rénine au niveau des cellules juxtaglomérulaires par l'intermédiaire de béta récepteurs adrénergiques comportant l'AMP cyclique comme médiateur en se basant sur différents travaux expérimentaux (DAVIS 56):

- + richesse de l'innervation adrénergique de l'appareil juxtaglomérulaire

- + augmentation de l'activité rénine plasmatique après stimulation électrique des nerfs rénaux ou du centre vasopresseur bulbaire ou après perfusions IV ou intrarénales de catécholamines

- + diminution de l'activité rénine plasmatique basale après sympathectomies du pédicule rénal, ganglioplégiques ou béta bloquants.

- D'autres auteurs signalent à l'inverse que la transplantation rénale chez l'animal ou l'homme, ou la dénervation rénale expérimentale, ou l'administration de ganglioplégiques, d'alpha ou de béta bloquants n'empêchent pas l'augmentation de l'activité rénine plasmatique sous déplétion sodée.

- C'est pourquoi, comme avait insisté ANNAT (3), la mesure de l'ARP et de ses variations en réponse à divers stimuli revêt un intérêt particulier chez nos malades souffrant d'hypotension orthostatique primitive par dysfonctionnement du système adrénosympathique. Si ce dernier joue un rôle important dans la mise en jeu de la sécrétion de rénine, l'ARP doit être trouvée basse et surtout ne s'élevant pas aux stimuli classiques que sont l'orthostatisme, la déplétion sodée ou l'hypoglycémie.

A l'inverse si le système adrénosympathique est de peu d'importance dans la mise en jeu de la sécrétion de rénine, on peut s'attendre à observer des taux d'ARP très élevés. Il s'agirait alors d'un moyen de compensation de la défaillance du système sympathique assurée par les autres facteurs de régulation de la sécrétion de rénine.

## 2. COMPARAISON DE NOS RESULTATS A CEUX DE LA LITTERATURE

a) l'activité rénine plasmatique basale en décubitus sous régime normosodé nous est apparue normale en moyenne mais avec de grandes variations individuelles tant dans un groupe clinique que dans l'autre.

- dans les formes avec signes neurologiques, elle est normale dans deux cas, abaissée ou effondrée dans trois cas et très élevée dans un cas.

Une répartition analogue est trouvée dans les dix cas de BANNISTER (9) présentant une ARP diminuée en moyenne et chez la moitié des patients, normale chez l'autre moitié.

Dans des séries beaucoup plus restreintes, l'ARP est également soit normale (CHOKROVERTY (42), DIAMOND (62), MEYER (130), MATHIAS (127))

soit abaissée (HEDELAND (88), SHARPE (164), KOCHAR (107)).

- dans les formes sans signes neurologiques, elle est normale dans un cas et effondrée dans l'autre cas.

Les résultats de la littérature sont également divergents avec une ARP normale pour MEYER (129), BOZOVIC (30) et BLIDDAL (22) et diminuée ou effondrée pour HEDELAND (88), ANNAT (3) et CORDER (49).

- globalement dans les 34 observations consultées, l'ARP en décubitus est normale et rarement augmentée dans 20 cas (12 avec et 8 sans signes neurologiques) et diminuée dans 14 cas (11 avec et 3 sans signes neurologiques).

b) l'activité rénine plasmatique au cours des tests dynamiques  
 . en orthostatisme

- dans nos cas de syndrome de Shy-Drager, l'augmentation de l'ARP est normale chez quatre malades, faible chez un malade et exagérée chez un malade.

Les mêmes variations sont rapportées par BANNISTER (9) avec réponse absente ou faible chez trois malades, normale ou explosive chez les sept autres et en moyenne après dix minutes de bascule tête haute. La réponse à la bascule est tout à fait normale dans les cas uniques de DIAMOND (62), de MATHIAS (127) et de SHARPE (164). La réponse est nulle dans deux des quatre cas de CHOKROVERTY (42).

- dans nos deux cas d'hypotension orthostatique idiopathique l'augmentation de l'ARP est normale comme chez les malades de MEYER (129), de HEDELAND (88), BLIDDAL(22) et CORDER (49) et les deux patients sympathicotoniques de BOZOVIC (30); LOVE (119) et ANNAT (3) ne notent au contraire aucune réponse de même que BOZOVIC chez son malade asympathicotonique.

En définitive lors des 27 épreuves posturales relevées dans la littérature, on note une élévation normale ou quelquefois excessive de l'ARP dans 18 cas (12 S et D, 6 IOH) et une absence de réponse dans 9 cas (5 S et D, 4 IOH).

Il faut d'emblée signaler, comme BANNISTER, les précautions indispensables requises pour interpréter les résultats de cette épreuve d'orthostatisme et pour les comparer à ceux des auteurs n'obtenant aucune élévation de l'ARP chez leurs malades avec faille autonome.

La durée du changement postural ou de la bascule et le moment où les dosages de rénine ont été effectués doivent être pris en compte du fait d'une élévation peu significative de la rénine avant 5 minutes d'orthostatisme chez le sujet normal. Ainsi les résultats de deux malades de CHOKROVERTY nous paraissent ininterprétables, les prélèvements ayant été faits après deux minutes de bascule seulement.

L'épreuve doit être effectuée en l'absence de toute thérapeutique modifiant la volémie donc le SRA comme par exemple le 9 alpha fluorohydrocortisone.

. sous hypoglycémie, l'activité rénine plasmatique s'élève normalement chez deux des six malades étudiés, l'un avec et l'autre sans signes neurologiques. Nous n'avons pas retrouvé d'études analogues dans la littérature.

. sous déplétion sodée nous avons observé une élévation normale de l'ARP tant en position couchée que debout chez nos trois malades explorés dont deux présentaient des signes neurologiques. La même constatation est faite par HEDELAND (88) et BLIDDAL(22) quel que soit le type clinique tandis qu'ANNAT (3) et KOCHAR (107) notent une absence de stimulation dans leurs cas respectifs d'hypotension orthostatique idiopathique et de Shy-Drager.

. sous surcharge sodée BLIDDAL obtient une réduction normale de l'ARP en décubitus et sous stimulation posturale.

A la lumière de nos résultats et de ceux obtenus par de nombreux auteurs, il semble qu'en dépit d'un grand dysfonctionnement autonome par atteinte des voies sympathiques centrales ou efferentes, la sécrétion de rénine en réponse aux différentes stimulations se fasse le plus souvent dans la même marge que celle du sujet normal mais exceptionnellement de façon explosive. Cette constatation est donc intermédiaire aux deux hypothèses formulées par ANNAT.

Différentes questions se posent :

- par quels mécanismes peut-on expliquer la variabilité du niveau basal de l'ARP et son élévation pratiquement constante sous tests dynamiques?
- le rôle compensateur joué par le SRA est-il maximal et satisfaisant?
- la différence de réactivité du SRA dépend-t-il de la localisation de la lésion sur la voie sympathique?

### 3. MECANISMES INTERVENANT POUR STIMULER LA BIOSYNTHESE, LE STOCKAGE ET LA SECRETION DE RENINE DANS L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE.

a) le respect électif de l'innervation sympathique rénale semble peu probable

- CORDER (49) observe dans deux cas d'hypotension idiopathique une stimulation explosive de la rénine sous perfusion d'Isoproterenol (béta stimulant pur) et l'attribue à une hypersensibilité de dénervation.

- Rien ne permet par ailleurs d'expliquer l'abaissement ou l'effondrement des valeurs basales en décubitus observées chez certains malades, les autres facteurs de régulation n'étant manifestement pas impliqués chez eux ( TA normale, électrolytes normaux, volémie normale dans les deux cas où elle a été mesurée, cette constance de la volémie étant signalée par d'autres auteurs (CHOKROVERTY, BLIDDAL, MEYER (130), KOCHAR (107) ).

Pour BANNISTER (9), le niveau de l'ARP basal serait en relation avec le stock de rénine, l'affaiblissement du stock étant secondaire à la réduction de l'innervation sympathique.

De nombreux auteurs excluent cependant le rôle du système nerveux autonome dans le maintien de la sécrétion basale de rénine.

b) l'intervention ou même l'existence d'une hypersensibilité de dénervation aux catécholamines circulantes, suggérée par BOZOVIC (30) ne rend compte que de cas particuliers.

Seule l'adrénaline agirait au niveau des bêta récepteurs juxtaglomérulaires puisque la perfusion de noradrénaline ou de méthoxamine n'entraîne aucune augmentation de l'ARP tant chez les sujets normaux que chez les hypotendus orthostatiques primitifs avec ou sans signes neurologiques (CHOKROVERTY 42, BOZOVIC 30, CORDER 49); HEDELAND (88) note cependant une élévation du taux plasmatique de rénine dans ses deux cas .

- Dans notre étude les catécholamines circulantes ne jouent aucun rôle, tant à l'état basal que sous stimulation posturale, car il n'existe aucun parallélisme entre les taux plasmatiques ou les débits urinaires d'adrénaline et le niveau de l'ARP.

- Par contre, comme cela est admis chez le sujet sain, l'augmentation toutefois non explosive de l'ARP plasmatique sous hypoglycémie semble être sous la dépendance de la décharge d'adrénaline puisque nous l'avons observé seulement chez les deux malades présentant une réactivité médullosurrénalienne normale à l'hypoglycémie. Notons cependant que, dans les mêmes conditions, nous n'avons pas obtenu de modification du taux plasmatique de rénine dans notre cas d'hypotension posturale par hémangioblastome du tronc cérébral épargnant la commande médullosurrénalienne.

c) Le rôle essentiel paraît dévolu aux facteurs de régulation intrarénaux (dont l'intégrité est conservée) et surtout au barorécepteur artériolaire agissant éventuellement en connexion avec le chimiorécepteur tubulaire sous régime hypo-

sodé.

Le stimulus majeur sinon exclusif semble être la chute de pression artérielle systémique entraînant une diminution de la perfusion rénale et déclenchant la sécrétion de rénine à partir des stocks résiduels.

. L'ARP basale est en effet augmentée dans notre étude chez le seul malade présentant une hypotension de décubitus, son taux se normalisant secondairement après correction des constantes tensionnelles sous traitement associant IMAO et L Dopa. BANNISTER comparant ses malades avec les tétraplégiques de MATHIAS (126) tire les mêmes conclusions en constatant que le deuxième groupe présente en décubitus une ARP significativement plus élevée et un niveau pressonnier beaucoup plus bas.

. Lors de la bascule l'augmentation de l'ARP chez certains malades de BANNISTER apparaît proportionnelle d'une part à son taux initial et d'autre part au pourcentage de chute tensionnelle et en réponse immédiate à cette chute puisque l'augmentation est alors beaucoup plus importante et beaucoup plus précoce que chez les témoins sains. Seule cette seconde relation a été satisfaite par un de nos malades.

. Enfin la déplétion sodée s'accompagne chez nos malades d'une baisse tensionnelle constante. La diminution de la volémie efficace donc du débit sanguin rénal peut être couplée à une stimulation des chimiorécepteurs tubulaires rend compte alors parfaitement de l'élévation de l'ARP en décubitus et en orthostatisme.

A l'analyse des données précédentes nous pensons, qu'en dépit d'une réponse généralement normale de l'ARP sous stimulation, la faillite du système adrénosympathique déprime indirectement la sécrétion de rénine

- peut être comme le dit BANNISTER en appauvrissant le stock basal disponible

- mais surtout en réduisant l'intensité maximale de sa réponse réflexe aux tests dynamiques orthostatiques. Malgré leur intégrité les autres mécanismes de régulation essentiellement rénaux n'assurent qu'exceptionnellement une compensation explosive et hyperprécoce comme l'avait observé BANNISTER dans quelques cas avec dégénérescence probablement moins évoluée.

#### 4. INTERET DES DOSAGES DE RENINE POUR LOCALISER LA LESION SUR LA PARTIE EFFERENTE DE L' ARC REFLEXE

- LOVE (119) comparant deux malades avec lésion afférente dans le cadre d'un syndrome d'Addie et deux patients avec hypotension orthostatique idiopathique, constate que sous stimulation posturale seule l'ARP du premier groupe est augmentée. Il admet donc que la conservation de la réactivité de la rénine signe un respect de la voie efferente sympathique et toute absence de réactivité une lésion efferente mais plutôt post ganglionnaire.
- BANNISTER (9) récuse partiellement l'affirmation de LOVE en montrant que chez ses Shy et Drager avec lésions efférentes l'ARP à la bascule était plus souvent normo ou hyperréactive qu'aréactive. Il suggère alors une hiérarchie lésionnelle. La constatation d'une ARP normo ou hyperstimulable signifierait une lésion limitée au territoire central ou préganglionnaire tandis qu'un taux basal abaissé et une absence de réactivité orthostatique signifierait une dégénérescence transsynaptique étendue au neurone post ganglionnaire.
- Ainsi les avis de ces deux auteurs se recoupent sur un point: une lésion post ganglionnaire sympathique s'accompagne obligatoirement d'une absence de réactivité de la rénine. Il est donc intéressant de voir d'une part si effectivement l'activité rénine plasmatique est effondrée et non stimulable dans d'autres maladies avec lésions sympathiques post ganglionnaires pures où prédominantes et d'autre part si nos deux formes cliniques avec et sans signes neurologiques correspondant à des lésions théoriquement pré et post ganglionnaires ont une réactivité différente de la rénine.

. La première étude a été réalisée dans l'hypotension orthostatique secondaire tardive du diabétique par CHRISTLIEB (43) puis par CAMPBELL (36). Dans ce groupe les auteurs constatent une activité rénine plasmatique normale en décubitus mais s'élevant très faiblement après 1/2 et quatre heures de station assise ou de marche par rapport au groupe témoin comprenant des diabétiques de même âge, évoluant depuis le même temps avec neuropathie périphérique souvent identique. Cette différence de réactivité de la rénine n'est pas due uniquement au déficit postganglionnaire

sympathique mais dépend essentiellement d'une atteinte directe des cellules juxta glomérulaires et des mécanismes de régulation intrarénaux par la néphropathie diabétique (sclérose juxta glomérulaire et hyalinisation de l'artériole afférente) présente uniquement dans ce groupe. La même théorie peut être retenue dans le cas d'hypotension orthostatique secondaire par amylose et macroglobulinémie publié par GORDON (79) pour expliquer l'abaissement de l'ARP basale ne se relevant pas sous stimulation posturale et déplétion sodée.

. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de relation entre le taux basal et la réactivité de la rénine d'une part et le type clinique de l'hypotension orthostatique primitive d'autre part. Notre cas avec lésion centrale focalisée était similaire avec une ARP basale normale mais s'élevant de façon supra normale dès la sixième minute d'orthostatisme. Dans la dysautonomie familiale avec lésion bulboprotubérantielle l'ARP est également normale ou élevée en décubitus et augmente en position debout normalement pour HOCHBERG (93) mais insuffisamment pour RABINOWITZ (145). Nous pensons en définitive que quelque soit le type d'hypotension orthostatique primitive, l'absence d'hyperactivité du système rénine angiotensine en orthostatisme est liée au déficit sympathique compensé partiellement par l'intégrité des autres mécanismes régulateurs rénaux mais ne permet pas de préciser si la lésion sympathique est centrale et préganglionnaire ou postganglionnaire. Par contre ces dosages auraient une valeur diagnostique permettant d'isoler certaines hypotensions orthostatiques neurologiques secondaires avec absence de réactivité rénine par atteinte profonde des facteurs de régulation tant sympathiques que rénaux et atteinte lésionnelle directe des cellules productrices de rénine (diabète amylose).

## B.- L'ALDOSTERONE

### 1. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

. Cette hormone mineralocorticoïde très puissante, synthétisée dans la zone glomérulée de la corticosurrénale agit sur le transfert membranaire des ions  $\text{Na}^+$  -  $\text{K}^+$  au niveau de toutes les cellules de l'organisme mais surtout du tube distal et du tube collecteur

rénal.

. Sa sécrétion basale, reflet du bilan des cations  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  dans l'organisme, est modulée :

- indirectement par le système rénine-angiotensine, l'angiotensine II ( et III?) stimulant puissamment la synthèse et la sécrétion d'aldostérone en activant le système adénylcyclase membranaire des cellules de la glomérulée, notamment lors des variations sodées.

- directement par le potassium sérique modifiant la charge potassique des cellules de la glomérulée.

- accessoirement par l'ACTH plasmatique agissant sur des récepteurs surrénaliens particuliers et rendant compte des variations nyctémérales.

- le rôle des autres facteurs (diencephalique,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{P G}_A$ , GH, progestérone) est mal connu.

. La concentration plasmatique et l'excrétion urinaire sont le reflet à la fois de la production d'aldostérone par le cortex surrénalien et de son épuration métabolique essentiellement hépatique.

## 2. COMPARAISON DE NOS RESULTATS A CEUX DE LA LITTERATURE

a) Valeurs basales en décubitus et régime normosodé

. Dans notre étude la concentration plasmatique d'aldostérone (PAC) est à la limite supérieure de la normale en moyenne et très variable individuellement.

- dans les formes avec signes neurologiques elle est normale dans deux cas, nettement diminuée dans deux cas et très élevée dans deux cas.

BANNISTER (9) note également de grandes variations individuelles mais une moyenne abaissée par rapport aux témoins comme dans le cas de MATHIAS (127) La PAC est normale dans les cas de HARTMANN (87) et de KOCHAR (107).

- dans les formes sans signes neurologiques, la répartition est identique avec taux normal dans un cas et diminué dans l'autre.

. le taux de sécrétion d'aldostérone par 24 heures (ASR) étudié par d'autres auteurs apparait toujours normal tant dans l'hypotension orthostatique idiopathique (IOH) ( BLIDDAL 22, HEDELAND 88) que dans le syndrome de Shy-Drager (CHOKROVERTY 42, DIAMOND 62,

l'abaissement noté par HEDELAND devant être rapporté au traitement minéralocorticoïde prescrit à son malade).

. l'aldostéron<sup>urie</sup> est normale ou diminuée dans les trois cas de MEYER avec signes neurologiques.

. enfin la conservation sodée est normale quelque soit le type clinique pour BLIDDAL et HEDELAND.

#### b) Valeurs au cours des tests dynamiques

. lors de l'orthostatisme la concentration plasmatique d'aldostérone s'élève de façon normale ou supranormale chez six malades dont deux sans signes neurologiques mais est peu modifiée chez deux malades avec signes neurologiques.

BANNISTER retrouve également chez la plupart de ses malades une élévation plus significative et plus précoce ( 10 minutes de bascule) que celle des témoins. Pour MATHIAS l'élévation est normale et physiologiquement retardée par rapport à celle de la rénine.

. sous déplétion sodée

- la concentration plasmatique d'aldostérone s'élève normalement tant en décubitus qu'en orthostatisme chez nos trois malades étudiés dont un sans signes neurologiques.

- une augmentation normale du taux de sécrétion de l'aldostérone est notée par tous les auteurs quelque soit le type clinique (CHOKROVERTY, KOCHAR, DIAMOND, BLIDDAL, HEDELAND), les trois derniers observant également une conservation sodée normale avec réduction de son élimination urinaire.

- seul MARTIN (125) constate une faible élévation de l'aldostéronurie journalière dans ses trois cas avec signes neurologiques.

. sous surcharge sodée, BLIDDAL et DIAMOND constatent dans les deux types cliniques une diminution physiologique du taux de sécrétion de l'aldostérone et une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium.

### 3. MECANISMES INTERVENANT POUR STIMULER LA SECRETION D'ALDOSTERONE AU NIVEAU DE LA GLOMERULEE.

. Le stimulus essentiel sinon exclusif est certainement le système rénine angiotensine puisque nous avons trouvé une bonne corrélation entre les taux plasmatiques de rénine (ARP) et d'aldostérone (PAC) tant en décubitus sous régime normosodé (hormis un cas)

qu'en orthostatisme et sous déplétion sodée.

Les mêmes corrélations sont signalées entre l'ARP et la PAC par BANNISTER et MATHIAS en décubitus et lors de la bascule en régime normosodé et entre l'ARP et l'ASR sous régime normo et désodé par BLIDDAL, HEDELAND et DIAMOND.

. L'intervention des autres facteurs de régulation est beaucoup plus accessoire mais permet peut être d'expliquer en orthostatisme l'augmentation plus précoce et légèrement plus importante de l'aldostérone par rapport à la rénine chez deux de nos malades.

- des modifications de la concentration plasmatique d'ACTH sont exclues, l'orthostatisme ne modifiant pas la cortisolémie.

- l'augmentation de la concentration plasmatique de potassium, capable de stimuler directement la glomérulée quelque soit le type d'hypotension orthostatique primitive (HEDELAND) n'apparaît qu'à la quinzième minute d'orthostatisme actif et est liée à une libération musculaire (SASSARD 155). Ce phénomène, absent dans la bascule passive (pas de variation de la concentration potassique sérique dans le cas de Shy-Drager de MATHIAS), ne semble pas intervenir chez nos deux malades incriminés, l'élévation précoce de l'aldostérone se faisant avant la dixième minute.

- la réduction de la clearance métabolique de l'aldostérone en orthostatisme par diminution du débit sanguin hépatique et donc l'allongement de sa demi vie physiologique de 30 minutes peut également jouer un rôle.

- nous pensons que ces deux derniers facteurs peuvent surtout perpétuer la réponse lors d'un orthostatisme prolongé mais leur action dans l'élévation précoce de l'aldostérone est discutable.

#### 4. INTERET DES DOSAGES D'ALDOSTERONE DANS LE DIAGNOSTIC LESIONNEL

La sécrétion d'aldostérone dépendant chez nos malades essentiellement du système rénine-angiotensine, nos conclusions sont évidemment identiques :

. la localisation lésionnelle sur la partie efférente de l'arc réflexe est impossible dans l'hypotension orthostatique primitive

- nous n'avons noté aucune différence significative tant pour les valeurs basales que sous stimulation entre nos malades avec ou sans signes neurologiques.

- chez notre malade avec lésion centrale focalisée la corrélation ARP-PAC était également respectée avec PAC à la limite

inférieure de la normale à l'état basal et réponse supranormale précoce dès la sixième minute de station debout.

-dans la dysautonomie familiale la PAC basale normale s'élève physiologiquement en orthostatisme (RABINOWITZ 145).  
 . Les dosages d'aldostérone permettraient également d'individualiser l'hypotension orthostatique primitive de certaines formes neurologiques manifestement secondaires avec effondrement de l'ARP par atteinte directe de ses cellules productrices et de ses facteurs de régulation intrarénaux.

Dans les observations de GORDON (amylose et macroglobulinémie) et de SLATON et BIGLIERI (170) (un cas d'amylose, deux cas d'hypothyroïdie, deux cas avec atteinte non précisée des noyaux gris centraux) il existe un parallélisme entre l'abaissement et l'absence de réactivité de l'ARP d'une part et d'autre part le déficit de conservation sodée, l'abaissement de l'aldostéronurie et du taux de sécrétion de l'aldostérone à l'état basal ne se relevant pas sous bascule et déplétion sodée. SLATON et BIGLIERI (observant une légère réponse de l'aldostéronurie sous incitations couplées (régime désodé + ACTH ou angiotensine) pensent que l'absence chronique de stimulation par le système rénine-angiotensine entraînerait une atrophie ou une altération fonctionnelle du cortex surrénalien sécrétant l'aldostérone.

### C.- RÔLE COMPENSATEUR DU SRA DANS L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE ?

1. A court terme dans la réponse immédiate à la bascule  
 . l'hypotension observée n'est pas due à la faillite de ce système. D'ailleurs la nephrectomie chez l'animal abolissant la sécrétion de rénine n'entraîne pas d'hypotension posturale (CHRISTFIELD)  
 . malgré une réactivité conservée, il n'a pas de rôle correcteur et ne compense pas la faillite de la vasoconstriction réflexe d'origine sympathique. Ce déficit sympathique expliquerait également la rareté d'une hyperstimulation réactionnelle du SRAA par défaut d'incitation réflexe.  
 . enfin nous n'avons observé aucune élévation tensionnelle lorsqu'une marche prolongée pendant deux heures s'avérait possible chez nos malades.

## 2. A long terme

- la plupart des auteurs insistent sur le bénéfice tiré chez ces malades de bascules répétées et d'un alitement en position semi assise.

. chez nos patients, l'aggravation nette de l'hypotension posturale lors du lever matinal ou du décubitus prolongé engendré par l'hospitalisation fournit un argument analogue.

. enfin certains malades présentent l'association d'une HTA en décubitus et d'une hypotension posturale et d'autres une poussée hypertensive lors du retour à l'horizontale avec élévation anormalement prolongée de l'ARP (DIAMOND).

- LOVE puis MATHIAS proposent différentes théories rapportant ces effets bénéfiques à l'activité du système rénine angiotensine aldostérone:

- soit augmentation de la formation d'angiotensine II. Mais son action vasoconstrictrice directe pourtant exacerbée par une hypersensibilité de dénervation ou par l'absence de frein baroréflexe s'avère inefficace pour compenser le déficit sympathique en orthostatisme.

- soit surtout expansion du volume circulant par l'action combinée de l'aldostérone sur la rétention sodée et de l'angiotensine facteur d'antidiurèse et stimulant de l'ADH et de la soif. Lors de la bascule le volume plasmatique effectif resterait bas du fait de la stase veineuse rendant compte de l'hypotension persistante. La redistribution en décubitus d'un volume plasmatique augmenté entraînerait une amélioration du remplissage et du débit cardiaque expliquant ainsi l'HTA ou l'overshoot tensionnel. Signalons enfin que certaines thérapeutiques destinées à augmenter la volémie (régime hypersodé et minéralocorticoïdes) agissent par ce biais mais freinent en même temps l'activité du SRAA (KOCHAR 107) capable d'adaptation éventuelle au cours de l'évolution (nous avons constaté chez un de nos malades une réactivité initialement diminuée devenir explosive un an plus tard).

- WILCOX (189) fait surtout intervenir une anomalie de libération de l'ADH par modification fonctionnelle de son système régulateur entraînant des modifications posturales excessives de la fonction rénale.

L'existence d'une polyurie nocturne avec inversion du rythme nycthéméral de l'excrétion des électrolytes paradoxalement augmentée la nuit a été signalée dans le syndrome de Shy-Drager (WILCOX) et dans l'hypotension orthostatique idiopathique (SHEAR 165, DAVIDSON 55) .

Le décubitus nocturne entraîne même en restriction hydrique une inhibition puissante de la libération d'ADH jugée par dosage urinaire. Il en résulte une diurèse aqueuse et sodée avec diminution de l'osmolarité urinaire et une perte excessive de poids. Ce phénomène par l'hypovolémie extracellulaire qu'il entraîne rendrait compte de la fréquence des syncopes matinales.

La station debout est au contraire un stimulus puissant de la libération d'ADH même en cas d'hyperhydratation. Ceci entraîne une réduction de la diurèse supérieure à la diminution de la filtration glomérulaire liée à l'orthostatisme, une restriction de l'élimination sodée et potassique et donc une absence d'abaissement de l'osmolarité urinaire. La prise de poids est excessive. Par ce biais la position demi assise pendant le sommeil augmenterait le volume sanguin et diminuerait les malaises.

Pour WILCOX il y aurait une modification de la hiérarchie des systèmes régulateurs de la sécrétion d'ADH dans l'hypotension orthostatique primitive. La libération d'ADH serait respectivement stimulée en orthostatisme et inhibée en décubitus par l'intermédiaire des récepteurs intravasculaires de volume et de pression dont la mise en jeu dépasserait ici celle des osmorécepteurs habituellement prépondérante (puisque l'hypertonie plasmatique produite par la restriction hydrique ou l'hypotonie produite par l'hyperhydratation ne peuvent annuler leur action).

L'intervention directe de l'angiotensine, lien entre les deux systèmes d'expansion volémique, que nous venons de signaler, n'est pas évoquée par cet auteur.

Enfin LOCKWOOD (118) décrit un cas de syndrome de Shy Drager avec diminution de la sécrétion d'ADH par dégénérescence des noyaux supraoptiques prouvée lors de la vérification anatomique. Ce mécanisme est certainement exceptionnel.

## D.- EN CONCLUSION

- L'hypotension orthostatique primitive ne résulte pas d'une faillite du système rénine angiotensine aldostérone et les cellules juxtaglomérulaires productrices de rénine ne sont pas directement lésées comme dans certaines hypotensions orthostatiques neurologiques secondaires avec néphropathie associée (diabète, amylose)

- La réactivité de ce système est le plus souvent normale tant en orthostatisme que sous stimulation sodée grâce à sa régulation multifactorielle.

En orthostatisme le barorécepteur rénal stimulé par la chute tensionnelle compense partiellement la faillite (centrale et pré-ganglionnaire et/ou post ganglionnaire) de l'incitation nerveuse réflexe sympathique, le respect électif de l'innervation sympathique rénale semblant peu probable.

- Mais la réponse n'est jamais explosive et reste donc inadéquate à l'homéostasie circulante et insuffisante pour compenser la défaillance vasoconstrictrice noradrénergique et l'hypotension posturale. Cependant l'expansion du volume circulant par l'action conjointe de l'aldostérone et de l'ADH semble jouer à long terme un rôle bénéfique discret, invitant à maintenir le plus possible la stimulation orthostatique dans un but thérapeutique (repas en position semi assise etc...)

## CHAPITRE VII

### PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AUTOREGULATION CEREbraLE DANS L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE

---



La circulation cérébrale ne participe pas, comme le font les autres territoires de l'organisme à la régulation de la pression artérielle systémique. Elle est dotée au contraire d'une certaine autorégulation c'est à dire d'une aptitude à maintenir son débit constant, malgré une pression de perfusion variable, par modification active du diamètre de ses vaisseaux. Cette autorégulation ne se conçoit cependant que dans certaines limites tensionnelles fixées habituellement entre 60 et 160 mm Hg pour la pression artérielle moyenne. En deça de cette valeur, la vasodilatation compensatrice n'est plus suffisante pour maintenir un flux sanguin constant et l'on observe alors une réduction progressive de la perfusion cérébrale parallèle à la baisse tensionnelle systémique. Les signes d'hypoxie cérébrale se manifestent pour une pression systémique moyenne de 50 mm Hg correspondant à une réduction de 60% de la perfusion cérébrale.

La participation du système nerveux sympathique vasoconstricteur à ce phénomène d'autorégulation reste très controversée, la vasodilatation artérielle se concevant alors comme la levée d'un tonus vasoconstricteur de base en l'absence de système vasodilatateur identifiable.

Ainsi l'étude des variations posturales du débit sanguin cérébral revêt un intérêt particulier chez nos malades avec faille du système nerveux autonome pour préciser :

- d'une part s'il existe effectivement une perte de l'autorégulation cérébrale et si elle peut être rapportée à un facteur neurogène exclusif éventuellement localisable.
- et d'autre part s'il existe un parallélisme entre la perte de l'auto-régulation cérébrale et la fréquence des syncopes orthostatiques ou bien si ces dernières ne surviennent que lorsque le mécanisme d'auto-régulation physiologique est dépassé.

#### I- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE (d'après BES et GERAUD 17)

A) Selon la conception la plus classique l'ajustement du calibre des vaisseaux à la pression artérielle de perfusion est le fait de deux mécanismes agissant plus ou moins conjointement au niveau des artérioles précapillaires :

### 1° UN MECANISME MYOGENE INTRAMURAL (effet BAYLISS)

Il s'agit d'une réponse réflexe de la musculature lisse à l'étirement, une diminution de la pression de perfusion provoquant un relâchement des fibres musculaires et une vasodilatation (et inversement). Ce phénomène expliquerait le maintien du débit sanguin cérébral face à la plupart des variations tensionnelles physiologiques du fait de sa rapidité d'action variant cependant selon les auteurs de quelques fractions de seconde à deux minutes.

### 2° UN MECANISME METABOLIQUE

Les artérioles réagissent localement, directement ou par l'interposition d'un métabolisme intermédiaire (acide lactique?) au taux de la  $p.CO_2$  tissulaire ou surtout de la  $p.CO_2$  et du pH du liquide extracellulaire cérébral. Ainsi une diminution excessive de la pression de perfusion entraîne une diminution transitoire du flux sanguin cérébral et une augmentation de la  $p.CO_2$ . Ceci a pour conséquence une vasodilatation active et une augmentation du débit sanguin cérébral surtout dans la substance blanche corrigeant l'accumulation locale de  $CO_2$ . Ce phénomène serait impliqué lors des variations tensionnelles pathologiques importantes du fait d'un délai d'action plus long (30 secondes).

B) L'ajustement du calibre des vaisseaux à la pression artérielle de perfusion par un mécanisme nerveux réflexe est toujours débattue.

Si l'existence de centres et de nerfs parasympathiques à action vasodilatatrice cérébrale n'a jamais été prouvée, les études anatomiques et celles en microscopie électronique et en fluorescence histochimique ont par contre révélé l'existence d'un apport nerveux noradrénergique au sein des artères cérébrales. Ce médiateur est particulièrement abondant dans la paroi des artères du polygone de Willis, moins abondant dans les artères plus petites de la surface corticale et relativement rare dans les artères intra parenchymateuses.

1° Pour la plupart des auteurs, le sympathique cervical aurait peu d'importance physiologique. Sa stimulation électrique diminue légèrement (20%) le débit sanguin de l'hémisphère homolatéral mais sa section, s'accompagnant pourtant en fluorescence d'

une disparition du médiateur noradrénergique au contact de la paroi vasculaire, ne modifie en rien le calibre des vaisseaux intracrâniens. Ainsi la vasoconstriction cérébrale d'origine sympathique serait réduite au dixième de ce qu'elle est dans les autres territoires de l'organisme du fait qu'elle s'exercerait essentiellement au niveau des grosses artères cervico-céphaliques. Ces changements de calibre n'auraient donc qu'une influence minime sur le débit sanguin cérébral, l'activité régulatrice la plus importante résidant au niveau des artérioles précapillaires de diamètre inférieur à 30 microns.

2°- D'autres auteurs s'étonnant de trouver un si riche contingent nerveux pour un rôle physiologique mineur pensent que la régulation du débit sanguin cérébral dépend d'un équilibre fonctionnel entre le néocortex d'une part (renseignant sur le niveau d'activité fonctionnelle et les besoins du métabolisme cérébral) et d'autre part des centres vasomoteurs cérébraux (chemorécepteurs centraux capables de modifier par intervention directe le tonus vasomoteur des vaisseaux cérébraux en fonction des modifications de  $pCO_2$  et du pH dans le sang qui les irrigue ou dans le liquide extracellulaire qui les entoure.) Cette hypothèse d'un effet dilatateur indirect du  $CO_2$  repose sur différentes expériences étudiant l'influence sympathique sur la réactivité des vaisseaux cérébraux aux changements de  $pCO_2$ :

a) la noradrénaline peut induire localement la contraction des muscles lisses vasculaires par sa libération au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques :  
au niveau des gros troncs l'action vasodilatatrice induite par l'hypercapnie est supprimée après stimulation du sympathique cervical mais les résultats de la sympathectomie demeurent contradictoires.  
Au niveau des plexus périartériolaires la vasoconstriction induite par l'hypocapnie est supprimée après dépôt local d'alpha ou de bêta bloquants et au contraire est reproduite par dépôt local de catécholamines.

b) les centres vasomoteurs cérébraux coordonnant les régulations nerveuses et humorales seraient situés dans le tronc cérébral

. les lésions mésencéphalo-protubérantielles diminuent le débit sanguin cérébral et réduisent ou abolissent la réponse des vaisseaux cérébraux aux changements de  $pCO_2$  .

. la stimulation électrique de la formation réticulée protubérantielle et diencephalique du thalamus ou de l'hypothalamus postérieur riches en neurones noradrénergiques augmente le débit sanguin cérébral et le métabolisme cérébral mesuré par la consommation d'oxygène.

. Enfin SCHEIBEL (158) prouve en histofluorescence l'innervation sérotoninergique des vaisseaux dépendant essentiellement du tronc basilaire et suggère l'existence d'un arc réflexe à partir de mécanos ou de chémorécepteurs vasculaires renseignant les noyaux du raphé et induisant une neurosécrétion de sérotonine.

3°- Ainsi le problème est loin d'être résolu. Faut-il conclure à une régulation nerveuse et centrale efficace uniquement au niveau des plus grosses branches artérielles, alors que le contrôle humoral et métabolique s'exercerait directement sur la partie distale de l'arbre vasculaire cérébral au niveau du parenchyme?.

## II- COMPARAISON DE NOS RESULTATS A CEUX DE LA LITTÉRATURE.

### 1) Chez nos quatre malades explorés

le débit sanguin cérébral régional en décubitus est diminué dans trois cas. Ce fait est signalé par MEYER (130) dans trois observations avec signes neurologiques.

En position assise, lors de la baisse constante de la pression artérielle moyenne ne dépassant pas cependant les limites entre lesquelles s'exerce l'autorégulation cérébrale, nous avons observé :

- dans deux cas avec signes neurologiques une réduction du débit sanguin cérébral régional prédominant dans la substance grise (30%) et prouvant la perte de l'autorégulation physiologique.
- dans les deux autres cas, un avec et l'autre sans signes neurologiques une conservation du débit sanguin cérébral (DSC)

2) L'influence des changements de pression de perfusion sur le DSC global a été étudiée dans de rares observations de la

littérature par des épreuves de bascule (tête haute ou basse) ou par des agents hypertenseurs (noradrénaline, angiotensine).

- parmi les dix cas avec signes neurologiques que nous avons colligé, l'autorégulation est altérée dans sept cas (GOTOH (80), MEYER (130), HARTMANN (87), FRANCK (73) et conservée dans trois cas (CARONNA 38).

- parmi les trois cas sans signes neurologiques, l'autorégulation est déficiente dans un cas (CARONNA 38) et normale dans deux cas (STONE 175, SKINHO/J 169). Dans ce dernier rapport, comme dans notre propre étude, l'enregistrement n'a pas été continu avec mesure des différences artérioveineuses cérébrales lors de la bascule et peut donc avoir masqué des variations légères et temporaires du DSC.

### III- MECANISME DE LA PERTE DE L'AUTOREGULATION CEREBRALE DANS L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE

Notre étude est beaucoup trop succincte pour pouvoir répondre à cette question. Nous nous référons aux conclusions des différents auteurs, basées sur des mesures très précises du DSC à l'état basal puis lors des variations de  $pCO_2$  (après injection de Xenon 133 ou de Krypton 85 ou d'Hydrogène par voie intracarotidienne), et du métabolisme cérébral.

1) Dans tous les cas avec faillite de l'autorégulation et quelque soit le type clinique,

- la réactivité des vaisseaux cérébraux aux changements de  $pCO_2$  est conservée pour l'hémisphère entier. En particulier le facteur de réactivité défini comme la variation de débit par mm Hg de variation de  $pCO_2$  est toujours normal, voisin de l'unité lors des épreuves d'hyperventilation ou d'hypercapnie (inhalation de  $CO_2$ ).

- l'étude métabolique pratiquée par MEYER dans ses trois cas de Shy-Drager montre une diminution de la consommation hémisphérique de glucose associée à une augmentation de la glycolyse anaérobie (diminution de la consommation d'oxygène et du quotient respiratoire.)

En l'absence d'autres causes anoxiques ou métaboliques telles qu'hypoxie, hypercapnie ou acidose, les différents auteurs concluent que la perte de l'autorégulation cérébrale globale dans l'hypotension orthostatique primitive est uniquement liée à la faillite du système nerveux autonome jouant ainsi un rôle important dans l'adaptation du diamètre des vaisseaux aux changements des pressions de perfusion et dans le métabolisme oxydatif cérébral.

. HARTMANN se basant sur une limitation des capacités de réaction au CO<sub>2</sub> sur 4 des 28 aires hémisphériques étudiées par DSC régional chez son malade croit pouvoir objectiver directement l'influence locale de la dénervation sympathique sur la sensibilité artériolaire au CO<sub>2</sub>.

. MEYER pense au contraire que les mécanismes autonomes contrôlant l'autorégulation sont différents de ceux qui influencent la réponse vasomotrice aux changements de pCO<sub>2</sub>. A la vue de ces résultats, l'action indirecte du CO<sub>2</sub> sur le centre vasomoteur cérébral bulbaire, si elle existe, est de toute façon respectée.

2) Les auteurs trouvant une autorégulation et une réactivité au CO<sub>2</sub> normale affirment à l'opposé que ceci est une preuve indirecte de la non dépendance ou tout au moins des possibilités d'échappement des vaisseaux cérébraux vis à vis de l'innervation sympathique.

3) MEYER puis HARTMANN essaient de faire la synthèse entre les deux théories :

- il existe des degrés de sévérité différents dans la perte de l'autorégulation autonome (MEYER) puisque selon les malades et les auteurs le DS C hémisphérique peut diminuer de 3,5 à 35% lors des bascules tête haute et augmenter de 4 à 32% lors des bascules tête basse, l'inclinaison variant entre 15° et 40° en général.
- la déficience de l'autorégulation cérébrale n'est pas ubiquitaire mais est marquée de façon différente d'aires en aires lors des mesures du DSC régional (HARTMANN : atteinte de 17 aires sur 28 lors de la bascule tête haute) suggérant que la dénervation autonome responsable n'affecte pas tous les vaisseaux cérébraux de façon identique.

Tous les vaisseaux cervicaux sont-ils soumis à un contrôle neurogène central? Existe -t-il une représentation régionale de l'arbre artériel dans le tronc cérébral?

- Ainsi les résultats apparemment divergents des différents auteurs pourraient être expliqués par le fait que les malades sont étudiés à des stades différents de la maladie; l'autorégulation conservée au début ne deviendrait défaillante que lors d'une atteinte extensive du système nerveux autonome dans les dernières étapes de la maladie comme pourraient le prouver des déterminations successives du DSC au cours du temps. Notre étude coïncide avec cette théorie, nos deux malades avec autorégulation déficiente ayant également les atteintes neurologiques centrales les plus invalidantes et les plus anciennes.

#### IV- TENTATIVE DE LOCALISATION DU DEFICIT SYMPATHIQUE

CARONNA constatant une perte de l'autorégulation uniquement dans son cas sans signe neurologique pense pouvoir opposer les lésions sympathiques post ganglionnaires entraînant un déficit de l'autorégulation aux lésions préganglionnaires du syndrome de Shy et Drager respectant l'autorégulation cérébrale.

En comparant d'une part les résultats de la littérature dans chaque groupe et d'autre part nos propres résultats, une telle opinion paraît inconcevable. Le diagnostic topographique lésionnel est là encore impossible.

#### V- ROLE DE LA PERTE DE L'AUTOREGULATION CEREBRALE DANS LA SURVENUE DES SYNCOPES ORTHOSTATIQUES

1° Dans nos observations, nous n'avons pas trouvé de parallélisme entre la fréquence des syncopes et la perte de l'autorégulation cérébrale :

- Chez nos trois malades avec signes neurologiques les syncopes sont rares tant chez les deux patients ayant une autorégulation perturbée que chez celui où elle est conservée.
- les syncopes sont au contraire fréquentes chez notre malade sans signes neurologiques à autorégulation intacte; mais son niveau tensionnel moyen est beaucoup plus bas en position assise.

Ainsi la survenue de syncopes orthostatiques semble liée essentiellement à une chute tensionnelle rapide et profonde au dessous du seuil d'autorégulation que celle-ci soit conservée ou non; ce seuil étant éventuellement plus élevé dans la dernière condition.

Une autre hypothèse pourrait expliquer la rareté des lipothymies et des syncopes et donc la possibilité de marche en dépit d'un effondrement tensionnel en orthostatisme. L'abaissement de la pression veineuse cérébrale, liée à ce moment là à une stase dans les parties déclives interviendrait bénéfiquement en diminuant la post charge et en maintenant ainsi de façon passive la réduction de la perfusion cérébrale au dessus du seuil fatidique de 60%. Un tel mécanisme a été évoqué pour expliquer l'augmentation du DSC chez les patients en état d'apesanteur.

2° Signalons enfin que les perturbations électro-encéphalographiques constatées lors de la bascule ne témoignent que de l'importance de la baisse de perfusion cérébrale tandis que l'ophtalmodynamométrie dynamique pourrait peut être rendre compte d'une altération de l'autorégulation si elle est perturbée dans les limites tensionnelles fixées antérieurement.

## VI- EN CONCLUSION

- l'autorégulation cérébrale est déficiente dans de nombreux cas d'hypotension artérielle orthostatique primitive, correspondant vraisemblablement aux formes les plus évoluées, avec ou sans signes neurologiques centraux.

- le système nerveux autonome lésé au niveau pré et/ou post ganglionnaire semble jouer le rôle essentiel sinon exclusif dans cette perte de l'autorégulation.
- la fréquence des syncopes orthostatiques éventuellement favorisées par cette perte de l'autorégulation dépend essentiellement du niveau d'effondrement de la pression artérielle systémique de perfusion, l'abaissement parallèle de la pression veineuse cérébrale pouvant même jouer un rôle protecteur.



## CHAPITRE VIII

### TRAITEMENT DE L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE

---



Il est avant tout symptomatique, aucune des thérapeutiques actuellement utilisées ne semblant modifier l'évolution de cette maladie degenerative. Il repose cependant sur des bases physiopathologiques réelles où le rôle du système nerveux sympathique et la défaillance du retour veineux apparaissent primordiaux.

Depuis quelques années on propose des traitements à visée pathogénique pour essayer de corriger le déficit des médiateurs essentiellement catecholaminergiques au niveau central et/ou périphérique.

## I- TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES DE L'HYPOTENSION POSTURALE

### A) LES BUTS DU TRAITEMENT SONT SIMPLES

- Faciliter le retour veineux au cœur droit et augmenter le débit cardiaque, soit en empêchant mécaniquement la stase veineuse dans les membres inférieurs et le territoire splanchnique, soit en augmentant le tonus veineux.

- Suppléer le déficit sympathique en augmentant directement le tonus artériolaire au niveau des alpha récepteurs, sans stimuler les beta récepteurs.

- Augmenter le volume des espaces extracellulaires et la masse sanguine circulante.

### B) LES METHODES ET LEURS RESULTATS :

#### 1- Facilitation du retour veineux au cœur droit :

- Le traitement mécanique est une technique classique dont l'action semble très limitée et entrave souvent le peu d'activité de ces patients.

Les bandages élastiques des membres inférieurs et les ceintures abdominales essayés chez 2 de nos malades n'ont eu aucun effet bénéfique comme dans la plupart des cas de la littérature ( FICHEFET ( 70 ), CHOKROVERTY ( 42 ), DIAMOND ( 60 ), MAHOUDEAU ( 122 ), LE VAILLANT ( 113 ), SHARPE ( 164 ), NANDA ( 134 ).

Les pantalons pressurisés, les combinaisons anti G (ROSENHAWER 153, SHERS 166), dérivés de la technique aéronautique semblent plus efficaces mais mal tolérés ( LEWIS 114, SCHARFE, NANDA<sup>c</sup>).

- les traitements pharmacologiques font essentiellement appel à la dihydroergotamine et à son action tonique sur la paroi veineuse. Utilisée à fortes doses et en cures prolongées chez trois malades, son effet a été nul tout comme pour HEDELAND (38), MAHOUDEAU et HARTMANN (37). BEVEGARD (19) note au contraire une amélioration dans quatre cas d'hypotension orthostatique idiopathique.

2- Alpha sympathomimétiques (phényléphrine, Néosynéphrine, Effortil ) et analeptiques cardiovasculaires (Heptaminol: Heptam, 1) (éventuellement associés aux bêta bloquants).

- Ils ont été prescrits sans résultats chez tous nos malades. Le même échec est constaté dans presque tous les cas de la littérature. Seul NANDA signale avec la phényléphrine une amélioration tensionnelle dans son syndrome unique lié à un déficit périphérique de la libération de noradrénaline.

- L'action bradycardisante des bêta bloquants recherchée dans les hypotensions posturales avec tachycardie excessive (MILLER 131) n'a pas d'intérêt dans la forme essentielle. KOCHAR (107) n'obtient aucun bénéfice en associant aux sympathomimétiques indirects (Ephédrine) une action alpha exclusive par l'association aux bêta bloquants (Propanolol).

3- Augmentation du volume des espaces extracellulaires  
Nous rappelons ici le faible rôle compensateur joué par le système rénine angiotensine et l'ADH invitant à maintenir le plus possible la stimulation orthostatique (repos en position semi-assise la nuit). D'autre part certaines thérapeutiques ne peuvent se concevoir que pour permettre de passer un cap aigu de la maladie telles les injections IV d'eau bidistillée ou les perfusions de sérum salé préconisées par WAGNER. Ce dernier traitement appliqué chez un seul de nos malades s'est soldé par un échec.  
Seules les thérapeutiques hormonales peuvent être utilisées au long cours:

. LES CORTICOIDES

- les corticoïdes fluorés (Fludrocortisone : Triamcinolone), entraînant une forte rétention hydrosodée et augmentant peut-être la sensibilité vasculaire aux catécholamines circulantes, ont donné de réels succès pour SCHATZ (156) et HOHL (94). Nous n'avons pas pu confirmer cet effet chez notre seul malade ainsi traité.

- les minéralocorticoïdes

. la 9 alpha fluorohydrocortisone (Florinef) représente pour de nombreux auteurs le traitement le plus efficace en association avec un régime hypersodé (DAVIDSON 55) la posologie d'équilibre variant entre 0,02 et 1,5 mg/j (HEDELAND 88, CHOKROVERTY 42, ROESSMANN 150). Chez nos trois malades traités de cette façon, nous n'avons obtenu qu'une seule amélioration discrète et temporaire et nous avons dû chaque fois interrompre très rapidement le traitement en raison d'une surcharge hydrosodée survenue pour des doses très faibles (0,05 à 0,1 mg/j).

Les mêmes inconvénients sont signalés abondamment dans la littérature : absence d'effet ou effets légers et transitoires pour CHOKROVERTY (42), THAPEDI (179), MAHOUDEAU (122), SHARPE (164), SCHÖBER (160), HARTMANN (87), NANDA (134). Accidents de surcharge pour LE VAILLANT (113), ZIEGLER (194), KOCHAR (107).

. la désoxycorticostérone entraîne des améliorations appréciables pour DEMANET (58).

. L'HORMONE ANTIDIURETIQUE POST HYPOPHYSAIRE  
WILCOX (189) l'utilise en vue de suppléer au déficit nocturne de la sécrétion d'ADH. L'inhalation nocturne de lysine vasopressine par spray nasal n'entraîne qu'une amélioration transitoire avec diminution passagère de la polyurie et l'injection IM de 2 unités par jour s'accompagne d'une poussée hypertensive en décubitus. Ces inconvénients lui font abandonner rapidement ce traitement.

## II- TRAITEMENTS A VISEE PATHOGENIQUE

### A) CORRECTION DU DEFICIT EN CATECHOLAMINES PERIPHERIQUES ET/OU CENTRALES

# 1. ACTION PERIPHERIQUE EXCLUSIVE PAR ASSOCIATION DE SYMPATHOMIMETIQUES INDIRECTS ET D'IMAO

Dans l'hypotension orthostatique primitive, les sympathomimétiques indirects (amphétamine, tyramine, éphédrine) augmentant la libération du pool actif de noradrénaline périphérique (plus ou moins altéré selon le type clinique?) restent inefficaces quand ils sont employés isolément. Il en est de même pour les IMAO dont la dualité fonctionnelle est bien connue, effet hypertenseur par inhibition de la dégradation neuronale de la noradrénaline libérée et hypotenseur par augmentation de son stockage granulaire et action ganglioplégique. Par contre l'effet de leur association semble durable et bénéfique, permettant d'augmenter le niveau pressonnier pendant plusieurs heures après chaque prise. Ainsi malgré la persistance d'une hypotension posturale, le seuil critique entraînant une réduction fatale du débit sanguin cérébral n'est pas atteint, la marche devient possible et asymptotique.

Dé l'avis de tous les auteurs, cette association, active sur le seul plan tensionnel doit être réservée aux formes rebelles aux autres thérapeutiques en raison d'un maniement délicat, de posologies actives très variables selon les malades et de risques de poussées hypertensives graves pouvant être jugulées en faisant lever immédiatement le malade ou en perfusant de la phentolamine.

- L'association hydroxyamphétamine (Parédrine 140 mg/j) + TRANYLCYFROMINE (Parnate 30 mg/j) a ainsi donné un résultat spectaculaire dans un cas sans signe neurologique (SELLER 163).
- Par l'association Tyramine (15 à 60 mg/j) + Tranylcypromine (40 à 60 mg/j), DIAMOND (62), HAMAR (121) et HANDA (134) obtiennent une amélioration tensionnelle analogue dans les formes avec ou sans signes neurologiques.

Ainsi l'association de sympathomimétiques indirects et d'IMAO semble très active quelque soit le type clinique d'hypotension orthostatique primitive, le bénéfice fonctionnel étant naturellement meilleur si la marche n'est pas entravée par une atteinte neurologique (HANDA).

Nous ne partageons donc pas l'opinion de ZIEGLER (194) qui préconise de réserver ces traitements uniquement aux syndromes de Shy-Drager seuls susceptibles d'y répondre à son avis en raison d'un stock normal de noradrénaline périphérique ?

## 2. ACTION PERIPHERIQUE ET CENTRALE

La recherche d'un traitement d'action mixte s'est posée à l'origine dans les syndromes de Shy-Drager pour tenter de corriger simultanément le déficit extrapyramidal et l'hypotension orthostatique.

### a) TRAITEMENT ANTIPARKINSONNIEN

Les drogues anticholinergiques classiques ont été inefficaces chez deux malades comme chez ceux de THOMAS et SCHIRGER (181). L'amantadine a été utilisée sans succès chez un de nos patients, le même échec étant constaté par RAJPUT (146). Enfin la dibromocryptine dont l'effet est peut-être proche de celui de la L. DOPA a aggravé l'hypotension chez un de nos malades et a été inefficace chez l'autre.

. LA LEVODOPA exerce ses effets en augmentant la synthèse des catécholamines endogènes.

- l'augmentation de la dopamine nigro-striatale permet parfois (MAHOUDEAU 122) d'améliorer la bradykinésie des syndromes de Shy-Drager. AMINOFF (2) puis DE LEAN (57) constatent au contraire la persistance ou l'aggravation du syndrome parkinsonien et rapportent ce fait à une dégénérescence directe progressive des récepteurs dopaminergiques du striatum (et non des voies nigrostriatales comme dans le parkinson idiopathique).

- l'augmentation de la noradrénaline périphérique rend compte également pour ces auteurs et pour SCHÖBER (160) de l'amélioration tensionnelle observée dans cinq cas sur sept pour des doses de 2,5 à 3,5 g/j. Reprenant l'hypothèse de BANNISTER (5), ils pensent que l'effet dépresseur sur les alpha récepteurs centraux des catécholamines synthétisées sous L. Dopa est aboli en raison de l'interruption fonctionnelle des connexions sympathiques entre le cerveau et la périphérie.

Donc la persistance du seul effet presseur de la L. Dopa par augmentation de la synthèse périphérique de la noradrénaline inviterait à traiter ainsi toutes les hypotensions orthostatiques sans signes neurologiques et celles dont le syndrome parkinsonien ne s'aggrave pas sous cette thérapeutique. Cependant cette réponse pressive semble inconstante (HARTMANN 87) et l'hypotension peut même être majorée (MAHOUEAU, CORDER 49).

. Sous L. Dopa + inhibiteur de la décarboxylase périphérique, la synthèse de dopamine donc de catécholamines surtout périphériques est diminuée par rapport à celle observée avec des doses identiques de Levodopa et l'effet presseur s'il existe devrait être moindre.

Dans nos quatre cas avec signes neurologiques ainsi traités, nous avons observé dans un cas une accentuation de l'hypotension posturale sans modification du syndrome parkinsonien comme dans l'observation de MAHOUEAU. Dans les trois autres cas, l'amélioration neurologique a été discrète et le syndrome postural est resté identique.

BOISMARD et BOQUET (23) signalent au contraire une amélioration fonctionnelle nette sous modopar et absente sous larodopa survenant sans modification de la chute tensionnelle posturale. Il y aurait donc une amélioration de l'autorégulation cérébrale en orthostatisme, le modopar et la L. dopa agissant vraisemblablement de façon différente sur le système catécholaminergique central?

#### b) L'ASSOCIATION IMAO-L. DOPA :

SHARPE (164) l'utilise avec succès tant tensionnel que neurologique dans un cas de syndrome de Shy-Drager, les doses journalières étant de 1800 mg de Levodopa et de 12,5 mg de Tranylcypromine.

La même amélioration est rapportée par CORDER dans un cas d'hypotension orthostatique idiopathique pour une posologie respective de 800 et 12 mg.

Au niveau de la synapse périphérique et contrairement aux différentes associations déjà décrites avec les IMAO, la libération de noradrénaline est augmentée de novo par une accentuation de sa biosynthèse et par l'effet tyramine like de la dopamine.

Les IMAO ont l'action périphérique que nous avons déjà exposée et augmentent le taux de dopamine centrale synthétisée de novo en réduisant sa dégradation.

Nous avons utilisé cette association chez quatre malades dont trois présentaient des signes neurologiques. Les résultats obtenus chez le premier patient ainsi traité dans le service du Pr DEVIC ont été publiés par D. BOISSON (25). L'amélioration fonctionnelle a été constante et spectaculaire quelque soit le type clinique. L'épuisement précoce des effets n'a été constaté que dans le cas d'hypotension orthostatique idiopathique. La survenue d'accès hypertensifs aigus a été observée surtout dans les deux cas, avec et sans signes neurologiques, traités par le niamide et a fait interrompre le traitement. La tolérance a été bonne dans les deux cas avec signes neurologiques traités par le Marplan conduisant à une amélioration stable après 15 et 36 mois de traitement. L'amélioration du syndrome parkinsonien a été nette dans un cas sur trois mais la posologie de Larodopa utilisée était extrêmement faible.

En définitive nous pensons que ce traitement peut entraîner une amélioration spectaculaire et prolongée des hypotensions orthostatiques primitives avec ou sans signes neurologiques. Mais son équilibration difficile, avec administrations journalières fréquentes de posologie très variable doit le faire réserver aux formes graves avec incapacité fonctionnelle totale ou importante, rebelle aux autres thérapeutiques.

#### B) CORRECTION D'UNE ANOMALIE DU METABOLISME DE LA SEROTONINE?

L'hypothèse d'une interaction des systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques dans le syndrome de Shy-Drager a été émise en 1972 par MAHOUDEAU (122) sur la foi d'essais thérapeutiques.

1. L'administration d'un précurseur de la sérotonine (5 hydroxy tryptophane ou Prétonine) associé au modopar a entraîné chez son malade une aggravation de l'hypotension posturale et du syndrome extrapyramidal suggérant un antagonisme catécholaminergique partiel. SCHÖBER (160) observe au contraire sous HTP seul une amélioration tensionnelle discrète et transitoire, CARRIERE (39) notant quant à lui l'absence de tout effet.

2. Un antisérotonine (Cyproheptadine ou Periacetine) s'est par contre révélé actif sur le plan tensionnel aux doses de 24 et 36mg/j, la prescription conjointe de modopar réduisant la symptomatologie extrapyramidale. MAHOUDEAU pense que la Périactine a un effet antisérotonine, non adrénolytique (absent avec le Methysergide), potentialisant peut être l'action antihistaminique... Une amélioration spectaculaire mais transitoire est signalée par LE VAILLANT (113) et GERAUD (75).  
Nous n'avons obtenu aucun résultat chez nos cinq malades ainsi traités, 4 avec et 1 sans signes neurologiques.

### C) CORRECTION D'UN EXCES RELATIF OU ABSOLU EN PROSTAGLANDINES ?

- SMYTHIES (171) émet le premier l'hypothèse du rôle des prostaglandines dans la pathogénie de la faillite autonome en améliorant par l'acide acétylsalicylique un cas de syndrome de Shy-Drager avec diarrhée rebelle.

- KOCHAR et ITSKOVITZ (107) obtiennent dans quatre autres cas avec syndrome parkinsonien une amélioration fonctionnelle prolongée (9 mois) et une élévation tensionnelle orthostatique moyenne de 20 à 30 mm Hg sous 75 à 150 mg/j d'indométacine. Dans deux de ces mêmes cas, l'aspirine a également un effet bénéfique mais plus discret. Constatant parallèlement l'absence d'augmentation sous indométacine des facteurs habituellement impliqués dans la régulation tensionnelle (volume plasmatique, catécholamines urinaires, ARP, aldostérone plasmatique et urinaire), ces auteurs pensent qu'interviennent dans la physiopathologie de l'hypotension posturale primitive, soit une augmentation de l'activité plasmatique

des prostaglandines vasodilatatrices (surtout  $\text{PGI}_2$ , accessoirement  $\text{PGE}_2$  et  $\text{PGD}_2$ ), soit une modification de l'équilibre entre le système nerveux autonome vasoconstricteur et les prostaglandines vasodilatatrices.

L'emploi des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (indométacine ou acide acetylsalicylique) ouvre donc une nouvelle voie thérapeutique. Cependant BANNISTER (7) n'obtient aucune amélioration tensionnelle sous indométacine dans les trois cas de syndrome de Shy-Drager et GULDNER signale que physiologiquement ni l'indocid, ni l'aspirine n'inhibent la synthèse de la  $\text{PGI}_2$  à action vasodilatatrice dix fois supérieure à celle des autres prostaglandines...

### III- INDICATIONS THERAPEUTIQUES ET CONCLUSIONS

L'attitude doit être la même quelque soit le type clinique d'hypotension orthostatique primitive.

- les traitements classiques pharmacologiques (sympathomimétiques, DHE, analeptiques) et mécaniques peuvent être utilisés en association, mais leur bénéfice semble très faible. La 9 alpha fluoro-hydrocortisone nous parait difficile à manier et peu efficace. L'action périphérique anti-vasodilatatrice recherchée avec les bêta bloquants est décevante.
- les antisérotonines et les inhibiteurs des prostaglandines semblent dénués d'effets secondaires mais leur efficacité reste à démontrer.
- les traitements agissant sur le métabolisme dopaminergique et catécholaminergique central et périphérique doivent être essayés dans les cas où le syndrome postural (syncopes fréquentes) et/ou le syndrome parkinsonien sont très marqués.

. L'administration isolée de L. Dopa peut être tentée dans un premier temps. Nous n'en avons pas l'expérience mais l'utilisation de L Dopa plus inhibiteurs de la décarboxylase nous semble inefficace.

. le traitement associant L dopa et IMAO nous paraît au contraire d'une efficacité remarquable et prolongée. Cette thérapeutique, souvent difficile à équilibrer doit être instituée en milieu hospitalier et doit être préférée aux combinaisons de tyramine ou d'amphétamine et l'IMAO surtout dans les cas avec signes neurologiques associés.

. signalons enfin l'amélioration obtenue par MEYER (130), dans trois cas de syndrome de Shy-Drager avec une thérapeutique extrêmement lourde et ubiquitaire associant Florinef (0,1 à 0,4 mg/j); Levodopa (0,5 à 3 g/j); Marplan (10 mg/j); Avlocardyl (20 à 30 mg/j).

## **SYNTHESE ET CONCLUSIONS**

---



I. Nous avons réuni huit malades atteints d'hypotension orthostatique primitive, hospitalisés dans des services de neurologie (6 cas), de cardiologie (un cas) et de médecine interne (un cas). Sept observations sont cliniques, une seule est anatomo-clinique mais incomplète (moelle non examinée). Chez tous ces patients nous avons essayé de préciser la physiopathologie du trouble postural par des tests physiologiques et pharmacologiques explorant plus ou moins sélectivement l'arc baroreflexe (épreuve d'orthostatisme, valsalva, compressions oculaire et sinocarotidienne, tests au froid, bruit subit, calcul mental et hyperventilation, injection d'atropine, perfusion de noradrenaline) et par des dosages biologiques en décubitus et sous stimulations diverses: posturale, hypoglycémique, déplétion sodée (catécholamines périphériques sanguines et urinaires, methoxyhydroxyphenylglycol urinaire, activité rénine plasmatique parfois couplée à la mesure de la volémie, concentration plasmatique d'aldostérone et activité dopamine beta hydroxylase plasmatique).

Nous nous sommes également intéressés à la physiopathologie de l'autorégulation cérébrale en mesurant de façon dynamique lors du passage en position debout les modifications electroencephalographiques ou ophtalmodynamométriques et surtout chez quatre malades les variations du débit sanguin cérébral régional évalué par la méthode d'inhalation du Xenon 133.

Les perturbations neurochimiques centrales ont été recherchées dans sept observations par dosage dans le LCR avant et/ou après probenecid des métabolites de la dopamine (HVA) et de la sérotonine (5H IAA), associé dans quatre d'entre elles à un enregistrement polygraphique du sommeil.

Chez certains malades, nous avons exploré le système nerveux autonome à destination pupillaire (épreuve des collyres) et sudorale (thermographie cutanée, injection de pilocarpine).

Enfin dans quatre cas, après échec des thérapeutiques classiques nous avons essayé l'association de Larodopa et d'IMAO.

II. - Six malades, cinq hommes et une femme, répondent cliniquement au syndrome décrit en 1960 par Shy et Drager. Dans cette série la maladie débute en moyenne à 57 ans, dans

quatre cas par un syndrome dysautonomique et dans deux cas par une atteinte neurologique.

Les signes dysautonomiques sont dominés par une hypotension orthostatique majeure et constante mais de tolérance variable avec syncopes révélatrices de l'affection dans deux cas seulement.

Les troubles urogénitaux et sudoraux, souvent méconnus ou mal interprétés, s'observent chez la moitié des malades et inaugurent la scène clinique chez deux d'entre eux.

L'atteinte extrapyramidale surtout akineto-hypertonique est toujours retrouvée à l'examen clinique. Elle survient tardivement trois à cinq ans après le début clinique, s'aggrave progressivement et représente au cours de l'évolution un handicap fonctionnel majeur chez la moitié des malades. Les signes pyramidaux et cerebelleux ou périphériques sont moins fréquents et restent habituellement au second plan du tableau neurologique. Leur prévalence initiale sur les syndromes postural et parkinsonien rend difficile le diagnostic précoce de l'affection dans les deux derniers cas.

Actuellement la durée moyenne d'évolution est de cinq ans depuis le début présumé de l'affection et de trois ans depuis l'apparition constante des signes neurologiques. Quatre malades sont aggravés avec accentuation dans un cas de l'hypotension orthostatique et dans trois cas du tableau neurologique complexe essentiellement extrapyramidal. Deux malades avec symptomatologie parkinsonienne isolée et discrète sont améliorés par la thérapeutique réduisant le syndrome postural initial majeur et syncopal.

- Les deux dernières malades âgées de 51 et 77 ans répondent au tableau de l'hypotension orthostatique idiopathique décrit en 1925 par BRADBURY et EGLESTON. L'atteinte dysautonomique, dominée par le syndrome postural constamment révélateur de l'affection, ne présente pas de particularités par rapport à celui du groupe précédent mais ne s'associe à aucune atteinte neurologique centrale au cours de l'évolution. Dans un cas la symptomatologie posturale est intermittente avec aggravation et syncopes dix ans après le début clinique. Dans l'autre cas, le tableau à révélation aigue de type ictal, s'aggrave progressivement avec lever constamment impossible et décès six mois après la première perte de connaissance orthostatique.

III. Dans toutes ces observations l'hypotension orthostatique résulte d'une faillite des deux systèmes sympathique vasoconstricteur et parasympathique cardiomodérateur comme en témoignent l'absence d'accélération cardiaque appropriée lors de l'épreuve posturale, la réponse anormale en phase III et V de la manoeuvre de Valsalva, l'absence de bradycardie sous hypertension provoquée ( Levophed) et dans six cas sur sept de tachycardie sous atropine. Les tests explorant plus ou moins sélectivement les différentes parties de l'arc baroreflexe ( test du froid, du bruit subit, du calcul mental; inspiration profonde ou hyperventilation; compression oculaire ou sinocarotidienne) permettent de situer grossièrement l'atteinte lésionnelle sur les voies efférentes ou quelquefois centrales. La sensibilité du récepteur artériolaire au médiateur sympathique est normale ou exagérée ( hypersensibilité de dénervation ou absence de réaction baroréflexe antagoniste?).

IV. . Les dosages statiques sanguins ou urinaires des catécholamines d'origine périphérique (élimination urinaire journalière, taux plasmatique et/ou débits urinaires d'adrenaline et de noradrenaline en décubitus) sont beaucoup trop variables et n'ont donc pas d'intérêt.

. Par contre l'absence constante d'augmentation du taux de noradrenaline circulante ou de son débit urinaire lors des changements posturaux confirme toujours l'atteinte du système nerveux sympathique à destinée vasculaire.

. Le système médullosurrénalien adrenalinosecréteur, testé essentiellement par l'épreuve d'hypoglycémie provoquée à l'insuline semble également lésé dans la plupart des cas ( cinq cas sur sept).

. Le dosage statique ou dynamique (orthostatisme -hypoglycémie) de l'activité dopamine beta hydroxylase est le plus souvent décevant. Son taux plasmatique en décubitus est rarement abaissé de façon significative( deux cas sur six) et reflète donc mal la faillite globale de l'activité sympathique.

. L'effondrement habituel de l'élimination urinaire journalière du methoxy-hydroxyphenylglycol (trois cas sur quatre) traduit vraisemblablement le déficit quantitatif de la synthèse des catecholamines tant centrales que peripheriques. Mais cette donnée ne peut être interprétée avec certitude tant que l'on ne dispose pas d'un métabolite électif de chaque compartiment.

V. La réactivité du système rénine-angiotensine-aldostérone en orthostatisme est pratiquement toujours normale (sept cas sur huit) malgré la perte de sa mise en jeu nerveuse réflexe. Mais cette réponse n'est jamais explosive et reste donc inadéquate à l'homéostasie circulante et insuffisante pour compenser la défaillance sympathique.

Les taux plasmatiques de rénine et d'aldostérone sont dispersés en décubitus malgré une volémie normale. La réactivité normale à la déplétion sodée traduit l'intégrité des mécanismes régulateurs rénaux (baro et chimiorécepteurs) et la réponse possible à l'hypoglycémie celle des beta récepteurs de l'appareil juxtaglomérulaire.

VI. . Si l'influence de la dégénérescence ( probable) des neurones noradrenergiques centraux sur la réactivité du centre vasomoteur bulbaire reste hypothétique, elle semble par contre déterminante dans la perte tardive de l'autorégulation cérébrale observée dans deux cas sur quatre lors des mesures dynamiques du débit sanguin régional. L'existence de syncopes orthostatiques et d'anomalies electroencephalographiques à la bascule survenant en l'absence d'atteinte de l'autorégulation s'explique vraisemblablement parla profondeur de la chute tensionnelle systémique dépassant le seuil critique d'adaptation circulatoire cérébrale.

. L'abaissement des taux de base et/ou de renouvellement de l'HVA dans le LCR ou les anomalies qualitatives et quantitatives du sommeil lors de l'enregistrement polygraphique traduisent une atteinte des neurones dopaminergiques

centraux chez la moitié des malades avec syndrome parkinsonien clinique. La normalité quasi constante chez ces mêmes patients (cinq cas sur six) du 5 HIAA signe le respect habituel des neuro-nes serotoninergiques centraux.

VII. Enfin le traitement associant IMAO et L DOPA, essayé chez quatre malades avec syndrome postural majeur rebelle à toute thérapeutique a permis d'obtenir dans tous les cas une amélioration tensionnelle et fonctionnelle notable, prolongée pendant 16<sup>5</sup> et 36 mois dans deux cas. Ce résultat très encourageant doit cependant être tempéré en raison des difficultés d'équilibration, la survenue de poussées tensionnelles majeures conduisant dans les deux autres cas à un arrêt thérapeutique.

VIII. Finalement, à la lumière de nos constatations, il nous paraît impossible de différencier par les examens para-cliniques et les résultats thérapeutiques les hypotensions orthostatiques primitives avec ou sans signes neurologiques et en particulier de rattacher ces dernières à l'atteinte exclusive du neurone post ganglionnaire sympathique. Seules des études anatomiques et histochimiques très précises permettront de savoir s'il s'agit de variantes d'une même maladie dégénérative et évolutive ou de deux entités distinctes. Notre unique vérification est beaucoup trop incomplète pour prétendre répondre à cette question.

Le Président de la thèse,  
Prof. B. SCHOTT

Vu, Le Doyen de l'U.E.R. FACULTE  
DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE

B. SALLE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
LYON, le 12 JUIL 1978

Le Président de l'Université  
Claude Bernard, Président du Comité  
de Coordination des études Médicales

D. GERMAIN



BIBLIOGRAPHIE

---



1. ABBAMONDI A.L., POLA P., BENTIVOGLIO M.

Shy-Drager syndrome during a course of vascular arteriosclerotic disease and diabetes mellitus.

Acta neurol. ( Napoli) 1976, 31, 1, pp. 68-70.

2. AMINOFF M.J., WILCOX C.S., WOAKES M.M.

Levodopa therapy for parkinsonism in the Shy-Drager syndrome.

J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1973, 36, 3, pp. 350-353.

3. ANNAT G., PEQUIGNOT J.N., VINCENT M.

Etude des secretions de renine et des catecholamines dans un cas d'hypotension arterielle orthostatique : son intérêt physiopathologique.

Lyon med. 1972, 228, 19, pp. 691-696.

4. APPENZELLER O., GOSS J.E.

Autonomic deficits in parkinson's syndrome

Arch. neurol. 1971, 24, pp. 50-57.

5. BANNISTER R.

Degeneration of the autonomic nervous system.

Lancet 1971, 2, pp. 175-179.

6. BANNISTER R., ARDILL L., FENTEM P.

Defective autonomic control of blood vessels in idiopathic orthostatic hypotension.

Brain 1967, 90, pp. 725-746.

7. BANNISTER R., KOCHAR M.S., ITSKOVITZ H.D.

Indomethacin for Shy-Drager syndrome.

Lancet, 1978, 1, 8077 pp. 1312-1313.

8. BANNISTER R., OPPENHEIMER D.R.

Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure.

Brain 1972, 95, pp. 457-474.

9. BANNISTER R., SEVER P., GROSS M.

Cardiovascular reflexes and biochemical responses in progressive autonomic failure.

Brain 1977, 100, pp. 327-344

10. BARNETT A.J.

Idiopathic orthostatic hypotension.

Med. J. Aust. 1976, 1, 6, pp. 172-173.

11. BARNETT A.J., WAGNER G.R.

Severe orthostatic hypotension : case report and description of response to sympatheticomimetic drugs.

Am. Heart. J. 1964, 56, pp. 412-424.

12. BARON J.C.

Syndrome de Shy-Drager avec troubles du rythme respiratoire et de la vigilance.

These medecine Paris Broussais-Hôtel Dieu 1976,n° 229.

13. BARRUCAND D., SABTI F.

Reflexions nosologiques preliminaires autour d'un cas de syndrome de Shy et Drager.

Maroc medical, 1974, 54, 578, pp. 261-266.

14. BENDER F., BRISSE B.

Orthostatic hypotension as a noradrenaline deficiency symptom.

Hippokrates 1975, 46, 3, pp. 401-403.

15. BERGOUIGNAN M., HENRY P., GUERIN J.

Une entité neuropathologique nouvelle : le syndrome de Shy et Drager.

J.Med. Bordeaux 1967, 144, 11, p. 1723.

16. BERTHAUX P., PREDINE N.

Physiopathologie de l'hypotension orthostatique.

J. Therapeut. 1970, 1, 2, pp. 65-70.

17. BES A., GERAUD G.

Circulation cerebrale. Physiologie.

Sandoz Editions 1974, 1, 265p.

18. BETHGE H.

Physiopathological principles in the treatment of orthostatic hypotension using mineralocorticoides.

Internist 1972, 13, 7, pp. 281-285.

19. BEVEGARD S., CASTENFORS J., LINDBLAD L.E.

Haemodynamic effects of dihydroergotamine in patients with postural hypotension.

Acta med. scand. 1974, 196, pp. 473-477.

20. BHOOLA R., FLOWER J.F., WAINWRIGHT J.

Orthostatic hypotension due to Shy-Drager syndrome .

S. Afr. Med. J. 1975, 49, 24, pp. 967-970.

21. BLACK I.B., PETITO C.K.

Catecholamine enzymes in the degenerative neurological disease idiopathic orthostatic hypotension.

Science 1975, 192, 4242, pp. 910-912.

22. BLIDDAL J., NIELSEN I.

Renin, aldosterone and electrolytes in idiopathic orthostatic hypotension.

Danish Med. Bull. 1970, 17, pp. 153-157.

23. BOISMARE F., BOQUET J.

Un cas severe d'hypotension posturale. Traitement paradoxal par la L. Dopa associée à un inhibiteur.

Nouvelle Presse Medicale, 1975, 4, 8, pp. 585.

24. BOISSIER J.R.

Hypotensions orthostatiques d'origine iatrogène.

J. Therapeut. 1970, 1, 2, pp. 77-85.

25. BOISSON D., ANNAT G., PEQUIGNOT J.N.

Traitement d'un cas d'hypotension grave dans le cadre d'un syndrome de Shy-Drager par l'association L Dopa- IMAO.  
Nouvelle Presse Medicale 1977, 6, pp. 3839-3841.

26. BONDUELLE M., TCHERDAKOFF P., LORMEAU G.

Hypotension orthostatique associée à un syndrome cerebelleux . Les limites du syndrome de Shy et Drager.  
Rev. Neurol. 1972, 126, pp. 442-443.

27. BOTTICELLI J.T., KEELAN M.H.; ROSENBAUM F.F.

Circulatory control in idiopathic orthostatic hypotension.  
Circulation 1968, 38, pp. 870-879.

28. BOTTICELLI J.T., LANGE R.L., KELLY O.A.

Postural hypotension with decreased central blood volume and impaired aldosterone response.  
Am. J. Med., 1964, 37, pp. 147-155.

29. BOUREL M., SABOURAUD O., LENOIR P.

Le masque neurologique de l'hypotension arterielle orthostatique.  
Med. Int. 1968, 8, 2, pp. 107-116.

30. BOZOVIC L., CASTENFORS J., ORD L.

Plasma renin activity in patients with disturbed sympathetic vasomotor control ( postural hypotension).  
Acta Med. Scandin. 1970, 188, pp. 385-388.

31. BRADBURY S., EGGLESTON C.

Postural hypotension. A report of three cases.  
Am. Heart J. 1925, 1, pp. 73-86.

32. BRISSE B., BENDER F.

Klinik und pathobiochemie bei postural hypotension.  
Med. Welt Dtsch. 1976, 27, 23, pp. 1126-1127.

33. BROWSE N.L., HARDWICK P.J.  
The deep breath venoconstriction reflex.  
Clin. Sci. 1969, 37, pp. 125-135.
  
34. BRUCHLEN F.  
Hypotension orthostatique idiopathique ( à propos d'un cas). Etude de ses rapports avec la maladie de Shy et Drager.  
Thèse Medecine Montpellier 1973, n° 67.
  
35. BURNS R.J., DOWNEY J.A., FREWIN D.B.  
Autonomic dysfunction with orthostatic hypotension.  
Aust. Nz. J. Med., 1971, 1, pp. 15-21.
  
36. CAMPBELL I.W., EWING D.J., ANDERTON J.L.  
Plasma renin activity in diabetic autonomic neuropathy.  
Europ. J. Clin. Invest. 1976, 6, pp. 381-386.
  
37. CARONNA J.J., PLUM F.  
Autoregulation of cerebral blood flow in idiopathic autonomic insufficiency.  
In neurology 1972, pp. 408, 34 Annual Meeting, April 1972, S<sup>t</sup> Louis.
  
38. CARONNA J.J., PLUM F.  
Cerebrovascular regulation in preganglionic and post ganglionic autonomic insufficiency.  
Stroke 1973, 4, pp. 12-18.
  
39. CARRIERE J.  
Mise au point sur le syndrome de Shy-Drager à propos d'un cas.  
Thèse Medecine Toulouse 1975, 69 p., n° 330.
  
40. CASTAIGNE P., LAPLANE D., AUTRET A.  
Syndrome de Shy et Drager avec troubles du rythme respiratoire et de la vigilance. A propos d'un cas anatomo-clinique  
Rev. Neurol. 1977, 133, 8-9, pp. 455-466.

## 41. CHALMERS J.P.

Brains amines and models of experimental hypertension.  
Circulation Research 1975, 36, 4, pp. 469-480.

## 42. CHOKROVERTY S., BARRON K.D., KATZ F.H.

The syndrome of primary orthostatic hypotension.  
Brain 1969, 92, pp. 743-768.

## 43. CHRISTLIEB A.R., MUNICHOODAPPA C., BRAATEN J.T.

Decreased response of plasma renin activity to orthostasis in diabetic patients with orthostatic hypotension.  
Diabetes 1974, 23, 10, pp. 835-840.

## 44. CINCA I., DIMITRIU R., DUMITRESCU I.

The Shy-Drager syndrome. Anatomico-clinic study of a case.  
Neurol. Psychiatr. , 1976, 14, 2, pp. 129-135.

## 45. CLAUSTRE J., PEYRIN L., FITOUSSI R.

Sex differences in the adrenergic response to insulin induced hypoglycemia.  
Endocrinology, 1978, sous presse.

## 46. CLOAREC M.

L'hypotension orthostatique.  
Vie Med., 1977, 15, 3, pp. 1285-1288.

## 47. COHEN C.A.

Anesthetic management of patient with the Shy-Drager syndrome.  
Anesthesiology 1971, 35, 1, pp. 95-97.

## 48. CONTE J.J., BAYARD F.

Le système Renine-angiotensine-aldosterone.  
Rev. Med. Toulouse 1976, 12, pp. 47-78.

## 49. CORDER C.N., KANEFISKY T.M., Mc DONALD R.M.

Postural hypotension: adrenergic responsivity and levodopa therapy.  
Neurology 1977, 27, pp. 921-927.

50. COTRUFO R., BONAVIDA V.

La sindrome di Shy-Drager : studio di un caso.  
Acta neurol. 1976, 31, 2, pp. 170-178.

51. CRYER P.E., SANTIAGO J.V., SHAN S.

Measurement of norepinephrine and epinephrine in small volumes of human plasma by a single isotope derivative method : response to the upright posture.

J.Clin. Endocrinal. Metab. 1974, 39, pp. 1025-1029.

52. CRYER P.E., WEISS S.

Reduced plasma norepinephrine response to standing in autonomic dysfunction.

Arch. Neurol. 1976, 33, 4, pp. 275-277.

53. DALMAIS M.J.

Le syndrome orthostatique en medecine generale.

J.Med. Lyon 1971, 52, 1203, pp. 313-322.

54. DAVIDSON C., MORGAN D.B.

Long survival in orthostatic hypotension. Case report and a review of the litterature.

J.Chron. Dis. , 1976, 29, 11, pp. 733-742.

55. DAVIDSON C., SMITH D., MORGAN D.B.

Diurnal pattern of water and electrolyte excretion and body weight in idiopathic orthostatic hypotension. The effect of three treatments.

Amer. J. Med. 1976, 61, 5, pp. 709-715.

56. DAVIS J.O., FREEMAN R.H.

Mechanisms regulating renin release.

Physiol. Rev. 1976, 56, 1, pp. 1-56.

57. DE LEAN J., DECK J.H.

Shy-Drager syndrome. Neuropathological correlation and response to levodopa therapy.

Can. J. Neurol. Sci 1976, 3, 3, pp. 167-173.

## 58. DEMANET J.C.

Usefulness of noradrenaline and tyramine infusion tests in the diagnosis of orthostatic hypotension.

Cardiology 1976, 61, suppl. 1, pp. 213-224.

## 59. DEMANET J.C., STERNON J., FRANKEN L.

L'hypotension orthostatique idiopathique.

Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 1971, 2, pp. 393-419.

## 60. DEROUESNE C.

Les grandes etiologies de l'hypotension orthostatique.

Journ. Therapeut. 1970, 1, 2, pp. 59-63.

## 61. DESPROGES- GOTTERON R., LABROUSSE C.

A propos d'une observation de syndrome de Shy et Drager.

Rev. Med. Limoges 1976, 7, 3, pp. 161-164.

62. ~~DIAMOND~~ M.A. , MURRAY R.H., SCHMID P.G.

Idiopathic postural hypotension : physiologic observations and report of a new mode of therapy.

J. Clin. Invest. 1970, 49, 7, pp. 1341-1348.

## 63. DOBKIN B.H., ROSENTHAL N.P.

Clinical Assessment of autonomic dysfunction. An approach to the Shy-Drager syndrome.

Bull. Los Angeles Neurol. Soc. 1975, 40, 3, pp. 101-110.

## 64. DROBINSKI G., GROSGOGEAT Y.

L'hypotension orthostatique.

Conc. Med. 1975, 27, 34, pp. 5169-5178.

## 65. ELGHOZI J.L., MIACH P., MEYER Ph.

Hypertension arterielle. Rôle du systeme nerveux central.

Nouvelle Presse Medicale, 1978, 7, 8, pp. 647-655.

## 66. ESTIVIE M.

La maladie de Shy-Drager à propos d'un cas.

These Medecine Limoges 1975, n° 30.

67. EVANS D.J., LEWIS P.D., MALHOTRA O.

Idiopathic postural hypotension ; report of an autopsied case.

J. Neurol. Sci. 1972, 17, pp. 209-218.

68. FAIVRE J.M.

Effets cardio-vasculaires de la clonidine: comparaison chez le chien anesthésié normotendu et hypertendu.

Memoire DERBH Lyon 1976, 164 p.

69. FELGENHAUER W.R.

Cerebral orthostatic hypotension.

Praxis 1976, 65, 43, pp. 1336-1341.

70. FICHEFET J.P., STERNON J.E., FRANKEN L.

Etude anatomo-clinique d'un cas d'hypotension orthostatique idiopathique: considerations pathogeniques.

Acta Cardiol. Bruxelles, 1965, 20, pp. 332-348.

71. FISCHER E., PETRI C.

The orthostatic hypotension syndrome of Shy-Drager a clinical pathological report.

Danish Med. Bull. 1969, 16, 8, pp. 189-192.

72. FLOQUET J., BARRUCAND D., FADE O.

Syndrome de Shy-Drager ( à propos d'une observation anatomique .)

Ann. Med. Nancy 1976, 15, pp. 963-971.

73. FRANCK G., ROUSSEAU J.J., DEPRESSEUX J.C.

Le syndrome de Shy-Drager. Approches pathogeniques.

Acta Neurol. Belg. 1976, 76, 3, pp. 183-184.

74. GEGWICH J.F., CAMPBELL D.R., LEVITT L.P.

Idiopathic orthostatic hypotension. Shy-Drager variant.

Med. J. Aust. , 1974, 2, 4, pp. 133-136.

75. GERAUD G., CAUSSANEL J.P., BES A.

Le syndrome de Shy-Drager.

Cah. Med. 1978, 3, 23, pp. 1349-1353.

76. GILBERT J.C., SINGER B., GADJOS P.

L. Dopa et hypotension orthostatique. Essai thérapeutique dans une maladie de Shy-Drager. Intérêt de la cyproheptadine.  
Vie Med. 1972, 53, pp. 55-58.

77. GOODALL Mc C., HARLAN W.R., ALTON H.

Noradrenaline release and metabolism in orthostatic ( postural) hypotension.  
Circulation 1967, 36, pp. 489-496.

78. GOODALL Mc C., HARLAN W.R., ALTON H.

Decreased noradrenaline ( norepinephrine) synthesis in neurogenic orthostatic hypotension.  
Circulation 1968, 38, pp. 592-603.

79. GORDON R.D., KUCHEL O., LIDDLE G.W.

Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man.  
J.Clin. Invest. 1967, 46, 4, pp. 599-605.

80. GOTOH F., EBIHARA S., TOYODA M.

Role of autonomic nervous system in autoregulation of human cerebral circulation.  
Eur. Neurol. 1972, 6, pp. 203-207.

81. GRAHAM J.G., OPPENHEIMER D.R.

Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy.  
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1969, 32, 1, pp. 28-34.

82. GROSGOGGAT Y.

Traitement de l'hypotension orthostatique.  
J. Therapeut. 1970, 1, 2, pp. 75-76.

83. GROSGOGGAT Y., DROBINSKI G.

Les hypotensions orthostatiques iatrogènes et leur traitement.  
Rev. Prat. 1973, 23, 33, pp. 3051-3061.

84. GROSS M., BANNISTER R., GODWINAUSTEN R.  
Orthostatic hypotension in parkinson's disease.  
Lancet 1972, 1, pp. 174-176.
  
85. GUARD O., SINDOU M., CARRIER H.  
Syndrome de Shy-Drager. Une nouvelle observation anatomo- clinique.  
Lyon Med. 1974, 231, 11, pp. 1075-1084.
  
86. GUILLEMINAULT C., TILKIAN A., LEHRMAN K.  
Sleep apnoea syndrome : states of sleep and autonomic dysfunction.  
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1977, 40, 7, pp. 718-725.
  
87. HARTMANN A., ALBERTY E., DORNDORF W.  
Idiopathische orthostatische hypotension ( Shy-Drager syndrom.) Ergebnisse regionaler hirndurchblut ungsmessungen.  
Arch. Psychiat. Nervenkr. 1975, 221, 2, pp. 139-155.
  
88. HEDELAND H., DYMLING J.F., HOKFELT B.  
Catecholamines, renin and aldosterone in postural hypotension.  
Acta. Endocr. 1969, 62, pp. 399-410.
  
89. HEIEREN E.  
The Shy-Drager syndrome ; a variant of idiopathic orthostatic hypotension.  
Acta Neurol. Scand. 1970, 46, suppl. 43, pp. 269-270.
  
90. HEIMBACH D.M., CROUT J.R.  
Effect of atropine on the tachycardia of hyperthyroidism.  
Arch. Intern. Med. 1972, 129, 3, pp. 430-432.
  
91. HEYMANS G., HARTENBERG G.D.  
Etude d'un cas d'hypotension orthostatique idiopathique.  
Acta clin. Belg., 1969, 24, pp. 50-55.

92. HICKLER R.B.  
Orthostatic hypotension and syncope.  
N. Engl. J. Med. , 1977, 296, 6, pp. 336-337.
93. HOCHBERG Z., KAHANA L., SPINDEL A.  
Plasma renin activity in familial dysautonomia: unresponsiveness to a beta adrenergic blocker.  
Pediatrics 1966, 58, pp. 618-620.
94. HOHL R.D., FRAME B., SCHATZ I.J.  
The Shy-Drager variant of idiopathic orthostatic hypotension.  
Am. J. Med. 1965, 39, pp. 134-141.
95. HOPPE W., KUNZE P.  
Idiopathic orthostatic hypotension.  
Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. 1975, 27, 9, pp.556-560.
96. HUGHES R.C., CARTLIDGE N.E.F., MILLAC P.  
Primary neurogenic orthostatic hypotension.  
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1970, 33, pp. 363-371.
97. IBRAHIM M.M., TARAIZI R.C., DUSTAN H.P.  
Idiopathic orthostatic hypotension: circulatory dynamics in chronic autonomic insufficiency.  
Amer. J. Card. 1974, 34, pp. 288-294.
98. IBRAHIM M.M., TARAIZI R.C., DUSTAN H.P.  
Orthostatic hypotension : mechanisms and management  
Amer. Heart J., 1975, 90, 4, pp. 513-520.
99. IBRAHIM M.M.  
Localization of lesion in patients with idiopathic orthostatic hypotension.  
Br. Heart J. 1975, 37, 8, pp. 868-872.

100. JOHNSON R.H., LEE G. de J., OPPENHEIMER Dr.

Autonomic failure with orthostatic hypotension due to intermedio lateral column degeneration.

Quart. J. Med., 1966, 35, pp. 276-292.

101. JOHNSON R.H., LELLAN Mc D.L., LOVE D.R.

Orthostatic hypotension and the Holmes-Adic syndrome.

J.Neurol. Neurosurg. psychiat. 1971, 34, pp. 562-570.

102. JOHNSON R.H.

Orthostatic hypotension in neurological disease.

Cardiology 1976, 61, suppl. 1, pp. 150-167.

103. JOHNSON R.H., SPALDING J.M.K.

Widespread autonomic failure : effects on body temperature and blood pressure regulation.

Br. J. Hosp. Med 1976, 15, pp. 266-274.

104. JUCHMES J., CORNET F., CESSION-FOSSION A.

Influence de la position corporelle sur le debit urinaire d'adrenaline et de noradrenaline.

C.R. Soc. Biol. 1976, 170, 3, pp. 706-711.

105. JUVARRA G., LECHI A., GEMIGNANI F.

Ipotensione ortostatica idiopatica, sindrome di Shy-Drager.

Riv. Patol. nerv. mentale 1977, 97, 2, pp. 59-66.

106. KALLAY K., BENCSATH P.

Idiopathic orthostatic hypotension. Pathophysiological observations with special reference to the renal handling of sodium.

Cardiology 1976, 61, suppl. 1, pp. 168-178.

107. KOCHAR M.S., ITSKOVITZ H.D.

Treatment of idiopathic orthostatic hypotension ( Shy-Drager syndrome ) by indomethacin.

Lancet 1978, I, 8072, pp. 1011-1013.

108. KONTOS H.A., RICHARDSON D.W., NORVELL J.E.  
Norepinephrine depletion in idiopathic orthostatic hypotension.  
Ann. Intern. Med. 1975, 82, 3, pp. 336-341.
109. KONTOS H.A.  
Orthostatic hypotension and nerve growth factor.  
N. Engl. J. Med. 1977, 296, 6, pp. 343-344.
110. LAPLANE D., DE ROHAN P.  
L'hypotension orthostatique.  
Ann. Cardiol. Angeiol. 1977, 26, pp. 561-566.
111. LAURENT B.  
Syndrome de Steele-Richardson et Olszewski.  
These Med. Lyon 1976, 205 p.
112. LEGGIO F., RIONDINO G., BRANCATI A.  
Variazioni emodinamiche indotte dalla somministrazione di acetilcolina e di angiotensina II in un soggetto con ipotensione arteriosa ortostatica cosi detta idiopatica.  
Bull. Soc. Ital. biol. Sper. 1969, 45, 11, pp. 736-739.
113. LE VAILLANT M.D.  
La maladie de Shy-Drager. A propos d'un cas. Revue de la litterature et etude anatomo clinique.  
These Med. Bordeaux 1974, n° 409, 52 p.
114. LEWIS P.  
Familial orthostatic hypotension.  
Brain 1964, 87, pp. 719-728.
115. LEWIS H.D., DUNN M.  
Orthostatic hypotension syndrome. A case report.  
Amer. Heart J., 1967, 74, pp. 396-401.
116. LEWIS R.K., HAZELRIG C.G., FRICKE F.J.  
Therapy of idiopathic postural hypotension.  
Arch. Int. Med. 1972, 129, pp. 943-949.

117. LHERMITTE F., DEROUESNE Ch.

L'hypotension orthostatique en pathologie nerveuse.

Sandoz Editions 1969, , la regulation orthostatique, pp. 185-201.

118. LOCKWOOD A.H.

Shy-Drager syndrome with abnormal respirations and anti-diuretic hormone release.

Arch. Neurol. 1976, 33, 4, pp. 292-295.

119. LOVE D.R., BROWN J.J., CHINN R.H.

Plasma renin in idiopathic orthostatic hypotension : differential response in subjects with probable afferent and efferent autonomic failure.

Clin. Science 1971, 41, pp. 289-299.

120. MAGRINI F.

Funzione cardiaca e vascolare dell'ipotensione ortostatica idiopatica.

Boll. Soc. Ital. Cardiol. 1975, 20, 10, pp. 1183-1192.

121. MAHAR L.J., FREWIN D.B., DUNN D.E.

Idiopathic orthostatic hypotension controled with a MAO inhibitor and 9 alpha fluorohydrocortisone.

Med. J. Austral. 1975, 2, pp. 940-943.

122. MAHOUDEAU D., SINGER B., GILBERT J.C.

A propos d'un cas de maladie de Shy-Drager. Etudes hemodynamiques et pharmacodynamiques. Interêt de la cyproheptadine.

Rev. Neurol. 1972, 126, 6, pp. 401-414.

123. MARK G.

Die idiopathische orthostatische hypotonie.

Schweiz. Med. Wochens. 1969, 99, 52, pp. 1877-1885.

124. MARSHALL R.J., SCHIRGER A., SHEPHERD J.T.

Blood pressure during supine exercise in idiopathic orthostatic hypotension.

Circulation 1961, 24, pp. 76-81.

125. MARTIN J.B., TRAVIS R.H., VAN DER NOORT S.

Centrally mediated orthostatic hypotension. Report of cases.

Arch. Neurol. 1968, 19, 2, pp. 163-173.

126. MATHIAS C.J., FRANKEL H.L., CHRISTENSEN N.J.

Enhanced pressor response to noradrenaline in patients with cervical spinal cord transection.

Brain 1976, 99, pp. 757-770.

127. MATHIAS C.J., MATTHEWS W.B., SPALDING J.M.K.

Postural changes in plasma renin activity and responses to vasoactive drugs in a case of Shy-Drager syndrome.

J.Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1977, 40, 2, pp. 138-143.

128. MEHIER H., MALLETT J.J., BOURRAT C.

Study of cerebral blood flow using the Xenon 133 inhalation method, before and after slow intravenous administration of Nicergoline.

Excerpta Med. 1977, 427, 1027, pp. 340.

11<sup>th</sup> world congress of neurology. Amsterdam 11-16 sept 1977.

129. MEYER P., ALEXANDRE J.M., MILLIEZ P.

Variations de la renine plasmatique au cours de l'orthostatisme.

J. Urol. Nephro. 1965, 71, pp. 1107-1111.

130. MEYER J.S., SHIMAZU K., FUKUUCHI Y.

Cerebral dysautoregulation in central neurogenic orthostatic hypotension ( Shy-Drager syndrome).

Neurology 1973, 23, 3, pp. 262-273.

131. MILLER A.J., COHEN H.C., GLICK G.

~~Propranolol~~ Propranolol in the treatment of orthostatic tachycardia associated with orthostatic hypotension.

Am. Heart.J. 1974, 88, 4, pp. 493- 495.

132. MORNEX R., PEYRIN L., FITOUSSI R.

L'épreuve d'adrenalinurie provoquée. Resultats chez le sujet normal et en pathologie surrenalienne.

Revue Lyon Med. 1969, 18, 14, pp. 531-533.

133. MOURET J.

Pathologie des etats de vigilance.

Coll. Lab. FABRE. Grenoble 1975, pp. 98-132 " Les neuro-transmetteurs et les etats de vigilance. "

134. NANDA R.N., JOHNSON R.H., KEOGH H.J.

Treatment of neurogenic orthostatic hypotension with monoamine oxidase inhibition and tyramine.

Lancet 1976, 2, pp. 1164-1167.

135. NANDA R.N., BOYLE F.C., GILLESPIE J.S.

Idiopathic orthostatic hypotension from failure of noradrenaline release in a patient with vasomotor innervation.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1977, 40, pp. 11-19.

136. NAY Mc J.L.

Effect of selected drugs on arterial pressure response to upright posture.

Cardiology 1976, 61, suppl. 1, pp. 249-254.

137. NICK J., CONTAMIN F., ESCOUROLLE R.

Hypotension orthostatique idiopathique avec syndrome neurologique complexe à predominance extrapyramidale : etude anatomoclinique d'un cas.

Rev. Neurol. 1967, 116, 3, pp. 213-227.

138. NICK J., CONTAMIN F., MARCANTONI J.P.

Hypotension orthostatique : physiopathologie, etiologie, traitement.

Rev. Prat. 1969, 19, 9, pp. 1181-1188.

139. NIEHUES B., VON SMEKAL P., THOMA R.

Therapeutic possibilities in the treatment of idiopathic orthostatic hypotension.

Med. Welt 1975, 26, 31-32, pp. 1403-1405.

140. OSIKOWSKA B., SEVER P.

Alterations in plasma noradrenaline concentration in response to postural change in normal subjects, in patients with autonomic failure and in essential hypertension.

Br. J. Clin. Pharmacol. 1976, 3, pp. 963-964.

141. PEYRIN L., PEQUIGNOT J.M.

Micromethode de separation et de dosage des catecholamines plasmatiques.

Arch. Int. Physiol. Bioch. 1972, 80, pp. 893-906.

142. PEYRIN L. DALMAZ Y.

La secretion et l'inactivation peripherique des catecholamines. Revue generale.

J. Physiol. Paris 1975, 70, pp. 353-433.

143. PONT M.

L'hypotension orthostatique.

These Medecine Lyon 1944, n°35, 221 p. Doin Ed.

144. PONT M.

Historique

Sandoz Editions 1969, la regulation orthostatique pp. 11-15.

145. RABINOWITZ D., LANDAU H., ROJLER A.

Plasma renin activity and aldosterone in familial dysautonomia ( preliminary report).

Metabolism 1974, 23, 1, pp. 1-5.

146. RAJPUT A.H., ROZDILSKY B.

Dysautonomia in parkinsonism : a clinicopathological study.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1976, 39, pp. 1092-1100.

147. REID J.L., DOLLERY C.T.

Central and peripheral catecholamine mechanisms in circulatory control.

Cardiology 1976, 61, suppl. 1, pp. 113-124.

## 148. RENAUD B.

Exploration du metabolisme des monoamines cerebrales.

Coll. Lab. Fabre, Grenoble 1975, pp. 74-97 : " les neurotransmetteurs et les etats de vigilance".

## 149. RIECKERT H.

Die physiologie der orthostatischen regulation.

Cardiology , 1976, 61, suppl. 1, pp. 69-77.

## 150. ROESSMANN U., VAN DEN NOORT S., FARLAND D. E.

Idiopathic orthostatic hypotension.

Arch. Neurol. 1971, 24, pp. 503-510.

## 151. ROHMER F., WARTER J.M., COQUILLAT G.

Maladie de Shy-Drager. A propos d'un cas anatomo-clinique.

Ann. Med. Int. 1973, 124, 10, pp. 665-673.

## 152. ROSEN J., BROWN S.I.

New ocular signs in Shy-Drager syndrome.

Am. J. ophtalmol. 1974, 78, 6, pp. 1032-1033.

## 153. ROSENHAMER G., THORSTRAND C.

Effect of G. Suit in treatment of postural hypotension.

Acta Med. Scand. 1973, 193, 4, pp. 277-280.

## 154. SAMUELOFF S.L., BEVEGARD B.S., SHEPHERD J.T.

Temporary arrest of circulation to a limb for the study of venomotor reactions in man.

J. Appl. Physiol. 1966, 21, 1, pp. 341-346.

## 155. SASSARD J., VINCENT M., ANNAT G.

Akinetic study of plasma renin and aldosterone during changes of posture in man.

J.Clin. Endocrinol. Metab. 1976, 42, 1, pp. 20-27.

## 156. SCHATZ I.J., PODOLSKY S., FRAME B.

Idiopathic orthostatic hypotension: diagnosis and treatment .

Jama 1963, 186, 6, pp. 537-540.

157. SCHATZ I.J., MILLER M.J., FRAME B.

Corticosteroids in the management of orthostatic hypotension.

Cardiology 1976, 61, suppl. 1, pp. 280-289.

158. SCHEIBEL M.E., TOMIYASU U., SCHEIBEL B.

Do raphe nuclei of the reticular formation have a neurosecretory or vascular sensor function.

Exp. Neurol. 1975, 47, pp. 316-329.

159. SCHIRGER A., THOMAS J.E.

Idiopathic orthostatic hypotension clinical spectrum and prognosis.

Cardiology 1976, 61, suppl. 1, pp. 144-149.

160. SCHOBBER R., LANGSTON J.W., FORNO L.S.

Idiopathic orthostatic hypotension: biochemical and pathologic observations in 2 cases.

Eur. Neurol. 1975, 13, pp. 177-188.

161. SCHWARZ G.A.

The orthostatic hypotension syndrome of Shy-Drager. A clinicopathologic report.

Arch. Neurol. 1967, 16, pp. 123-139.

162. SCRIABINE A., CLINESCHMIDT B.V., SWEET C.S.

Central noradrenergic control of blood pressure.

Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1976, 16, pp. 113-123.

163. SELLER R.H.

Idiopathic orthostatic hypotension : report of successful treatment with a new form of therapy.

Am. J. Cardiol. 1969, 23, pp. 838-844.

164. SHARPE J., MARQUEZ- JULIO A., ASHBY P.

Idiopathic orthostatic hypotension treated with levodopa and MAO inhibitor : a preliminary report.

C.M.A. Journal 1972, 107, pp. 296-300.

## 165. SHEAR L.

Pathophysiology and treatment of orthostatic hypotension  
Am. Heart J. , 1969, 11, pp. 715-717.

## 166. SHEPS S.G.

Use of an elastic garment in the treatment of orthostatic hypotension.

Cardiology , 1976, 61, suppl. 1, pp. 271-279.

## 167. SHLOMO L., SAMUELOFF B., BEVEGARD S.

Temporary arrest of circulation to a limb for the study of venomotor reactions in man.

J. Appl. Physiol. 1966, 21, 1, pp. 341-346.

## 168. SHY-G.M., DRAGER G.A.

A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. A clinical pathology study.

Arch. Neurol. 1960, 2, pp. 511-525.

## 169. SKINHØJ E., OLESEN J., STRANDGAARD S.

Autoregulation and the sympathetic nervous system. A study in a patient with idiopathic orthostatic hypotension.

Pitman LTD London 1971, pp. 351-353 : " brain and blood flow. Proceedings of the fourth international symposium on the regulation of cerebral blood flow, London 1970". ROSS RUSSEL Ed.

## 170. SLATON P.E., BIGLIERI E.G.

Reduced aldosterone excretion in patients with autonomic insufficiency.

J. Clin. Endocrinol. Met. 1967, 27, 1, pp. 37-45.

## 171. SMYTHIES J.R., RUSSEL R.O.

Possible role of prostaglandins in idiopathic postural hypotension.

Lancet 1974, 2, 7886 p. 963.

172. SPALDING J.M.

Localisation of lesion in patients with idiopathic orthostatic hypotension.

Br. Heart J. 1976, 38, 9, pp. 999-1000.

173. STEINER J.A., LOW P.A., HUANG CY.

L. Dopa and the Shy-Drager syndrome.

Med. J. Aust. 1974, 2, pp. 133-136.

174. STERNON J., FRANKEN L.

Les hypotensions orthostatiques neurologiques.

Acta Cardio. 1971, 26, 4, pp. 429-440.

175. STONE H.L., RAICHLE ME, HERNADEZ M.

The effect of sympathetic denervation on cerebral co-sensitivity.

Stroke 1974, 5, pp. 13-18.

176. STREETEN D.H.P., KERR L.P., KERR C.

Hyperbradykinism : a new orthostatic syndrome.

Lancet 1972, 2, pp. 1048-1053.

177. SU P.C., ROSEN A.D., PERESS N.S.

Orthostatic hypotension of central neurogenic origin.

New York State J. Med. 1977, 10, pp. 1960-1963.

178. TAILLANDIER P., GERIN P., QUOEX F.

Syncopes et orthostatisme.

Sandoz Editions 1969, pp. 147-166 : " la regulation orthostatique. Table ronde Monte Carlo".

179. THAPEDI I.M., ASHENHURST E.M., ROZDILSKY B.

Shy-Drager syndrome. Report of an autopsied case.

Neurology 1971, 21, pp. 26-32.

180. THOMAS J.E., SCHIRGER A.

Neurologic manifestations in idiopathic orthostatic hypotension.

Arch. Neurol. 1963, 8, pp. 204-208.

181. THOMAS J.E., SCHIRGER A.

Idiopathic orthostatic hypotension. A study of its natural history in 57 neurologically affected patients.

Arch. Neurol. 1970, 22, pp. 289-293.

182. THULESIUS O.

troubles circulatoires orthostatiques.

Triangle 1971, 11, 2, pp. 99\_ 105.

183. THULESIUS O.

Pathophysiological classification and diagnosis of orthostatic hypotension.

Cardiology 1976, 61, suppl. 1, pp. 180-190.

184. TRUST P.M.

Tyramine and MAO inhibitors in postural hypotension.

Lancet 1978, I, 8060, pp. 386.

185. VALLOTON M.B.

Physiopathologie de l'hypertension arterielle. Rôle du système nerveux et des hormones.

Cah. Med. 1977, 3, 8, pp. 421-427.

186. VAN DER HAEGEN J.J., PERIER O., STERNON J.E.

Pathological findings in idiopathic orthostatic hypotension.

Arch. Neurol. 1970, 22, 3, pp. 207-214.

187. VERON J.P., ESCOUROLLE R.

Données actuelles sur l'hypotension orthostatique.

Presse Med. 1968, 76, 49, pp. 2343-2346.

188. VUIA O.

Striato-nigral degeneration and Shy-Drager syndrome ( idiopathic orthostatic hypotension).

Clin. Neurol. Neurosurg., 1975, 78, 3, pp. 196-203.

189. WILCOX C.S., AMINOFF M.J., PENN W.  
Basis of nocturnal polyuria in patients with autonomic failure.  
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1974, 37, pp. 677-684.
190. WILCOX C.S., AMINOFF M.J.  
Blood pressure responses to noradrenaline and dopamine infusion in parkinson's disease and the Shy-Drager syndrome.  
Br. J. Clin. Pharmacol. 1976, 3, 2, pp. 207-214.
191. YOUINOU P., CLEDES J', BERGERET G.  
L'hypotension orthostatique idiopathique. Etude anatomoclinique d'une observation.  
Concours Med. 1976, 98, 41, pp. 6317-6320.
192. ZANCHETTI A., STELLA A., LEONETTI G.  
Control of renin release : a review of experimental evidence and clinical implications .  
Am. J. Cardiology 1976, 37, 3, pp. 675-691.
193. ZIEGLER M.C., LAKE C.R., KOPIN I.J.  
Deficient sympathetic nervous response in familial dysautonomia.  
N. Engl. J. Med. 1976, 294, pp. 630-633.
194. ZIEGLER M.G., LAKE C.R., KOPIN I.J.  
The sympathetic nervous system defect in primary orthostatic hypotension.  
N. Engl. J. Med. 1977, 296, 6, pp. 293-297.

## TABLE DES MATIERES

|                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE I :INTRODUCTION .....                                                              | 1   |
| I. DEFINITION ET DIAGNOSTIC CLINIQUE DE L'HYPOTENSION<br>ORTHOSTATIQUE .....                | 3   |
| II. PHYSIOPATHOLOGIE ET MECANISMES ETIOPATHOGENIQUES<br>DE L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE..... | 4   |
| III. HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE PRIMITIVE OU ESSENTIELLE<br>(HOP).....                       | 10  |
| A- HISTORIQUE .....                                                                         | 10  |
| B- OBSERVATIONS ANATOMOCLINIQUES DE LA LITTERATURE                                          | 12  |
| C- CLASSIFICATIONS NOSOLOGIQUES ET ETIOPATHOGENIQUES                                        | 14  |
| D- ETAT ACTUEL DU PROBLEME.....                                                             | 19  |
| CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODE .....                                                     | 23  |
| I. CRITERES DE DEFINITION DE L'H.O.P. ....                                                  | 25  |
| II. CONDUITE DE L'EXPLORATION DES REFLEXES CIRCULATOI-<br>RES .....                         | 26  |
| III. CONDUITE DE L'ETUDE DES PARAMETRES BILOGIQUES ...                                      | 30  |
| IV. CONDUITE DE L'EXPLORATION HEMODYNAMIQUE CEREBRALE                                       | 33  |
| CHAPITRE III : OBSERVATIONS (8) .....                                                       | 37  |
| CHAPITRE IV : RESULTATS .....                                                               | 85  |
| I. RESULTATS DE L'ETUDE DES REFLEXES CIRCULATOIRES ...                                      | 87  |
| II. RESULTATS DE L'ETUDE DES PARAMETRES BIOLOGIQUES...                                      | 99  |
| III. RESULTATS DE L'ETUDE HEMODYNAMIQUE CEREBRALE ....                                      | 128 |
| IV. RESULTATS DES ESSAIS THERAPEUTIQUES .....                                               | 131 |

|                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE V : SYNDROME DE SHY-DRAGER -HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE<br>IDIOPATHIQUE -ETUDE CLINIQUE - UNICITE ..... | 135 |
| I. SYNDROMES DE SHY-DRAGER .....                                                                               | 137 |
| II. HYPOTENSIONS ORTHOSTATIQUES IDIOPATHIQUES DU TYPE<br>BRADBURY ET EGGLESTON .....                           | 149 |
| III. CONCLUSION .....                                                                                          | 152 |
| CHAPITRE VI : PHYSIOPATHOLOGIE GENERALE DE L'HOP .....                                                         | 155 |
| I. INTERRUPTION DE L'ARC BAROREFLEXE ET DYSFONCTIONNE-<br>MENT DU SYSTEME ADRENO-SYPATHIQUE .....              | 159 |
| A- STRUCTURE PHYSIOLOGIQUE DE L'ARC BARO-REFLEXE .....                                                         | 159 |
| B- TESTS PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES<br>(FIABILITE ET INTERET) .....                                    | 162 |
| C- DOSAGES DES CATECHOLAMINES PERIPHERIQUES ET DE<br>L'ACTIVITE DOPAMINE BETA HYDROXYLASE .....                | 169 |
| D- PERTURBATIONS NEUROCHIMIQUES CENTRALES .....                                                                | 180 |
| E- CONCLUSION .....                                                                                            | 182 |
| II. RETENTISSEMENT DU DEFICIT ADRENO SYPATHIQUE SUR LE<br>SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE ALDOSTERONE .....        | 183 |
| A- SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE .....                                                                           | 183 |
| B- ALDOSTERONE .....                                                                                           | 191 |
| C- ROLE COMPENSATEUR DU SRAA .....                                                                             | 195 |
| D- CONCLUSION .....                                                                                            | 198 |
| CHAPITRE VII : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AUTOREGULATION CEREBRALE<br>LE DANS L'HOP .....                           | 199 |
| CHAPITRE VIII : TRAITEMENT DE L'HOP .....                                                                      | 211 |
| SYNTHESE ET CONCLUSIONS .....                                                                                  | 223 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                                            | 231 |



Figure 1. A schematic diagram of the experimental setup. The subject is seated at a computer terminal, viewing a video screen. The screen displays a target area (a circle) and a starting point (a dot). The subject is instructed to move the cursor from the starting point to the target area. The distance between the starting point and the target area is 10 cm. The subject is instructed to move the cursor at a constant speed of 1 cm/s. The time taken to reach the target area is recorded. The experiment is repeated 10 times for each subject. The mean time and standard deviation are calculated.

Figure 2. A schematic diagram of the experimental setup. The subject is seated at a computer terminal, viewing a video screen. The screen displays a target area (a circle) and a starting point (a dot). The subject is instructed to move the cursor from the starting point to the target area. The distance between the starting point and the target area is 10 cm. The subject is instructed to move the cursor at a constant speed of 1 cm/s. The time taken to reach the target area is recorded. The experiment is repeated 10 times for each subject. The mean time and standard deviation are calculated.

Figure 3. A schematic diagram of the experimental setup. The subject is seated at a computer terminal, viewing a video screen. The screen displays a target area (a circle) and a starting point (a dot). The subject is instructed to move the cursor from the starting point to the target area. The distance between the starting point and the target area is 10 cm. The subject is instructed to move the cursor at a constant speed of 1 cm/s. The time taken to reach the target area is recorded. The experiment is repeated 10 times for each subject. The mean time and standard deviation are calculated.

Figure 4. A schematic diagram of the experimental setup. The subject is seated at a computer terminal, viewing a video screen. The screen displays a target area (a circle) and a starting point (a dot). The subject is instructed to move the cursor from the starting point to the target area. The distance between the starting point and the target area is 10 cm. The subject is instructed to move the cursor at a constant speed of 1 cm/s. The time taken to reach the target area is recorded. The experiment is repeated 10 times for each subject. The mean time and standard deviation are calculated.

Figure 5. A schematic diagram of the experimental setup. The subject is seated at a computer terminal, viewing a video screen. The screen displays a target area (a circle) and a starting point (a dot). The subject is instructed to move the cursor from the starting point to the target area. The distance between the starting point and the target area is 10 cm. The subject is instructed to move the cursor at a constant speed of 1 cm/s. The time taken to reach the target area is recorded. The experiment is repeated 10 times for each subject. The mean time and standard deviation are calculated.

Figure 6. A schematic diagram of the experimental setup. The subject is seated at a computer terminal, viewing a video screen. The screen displays a target area (a circle) and a starting point (a dot). The subject is instructed to move the cursor from the starting point to the target area. The distance between the starting point and the target area is 10 cm. The subject is instructed to move the cursor at a constant speed of 1 cm/s. The time taken to reach the target area is recorded. The experiment is repeated 10 times for each subject. The mean time and standard deviation are calculated.



